

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-279329

(43)Date of publication of application : 26.10.1993

(51)Int.Cl.

C07D207/26  
A61K 31/40  
C07D401/12  
C07D405/12  
C07D405/14  
C07D409/12  
C07D409/14  
C07F 9/09  
C07F 9/572

(21)Application number : 04-354593

(71)Applicant : MERCK &amp; CO INC

(22)Date of filing : 16.12.1992

(72)Inventor : VACCA JOSEPH P  
CHEN LIN-TSEN JENNY  
HUNGATE RANDALL W  
GHOSH ARUN K

(30)Priority

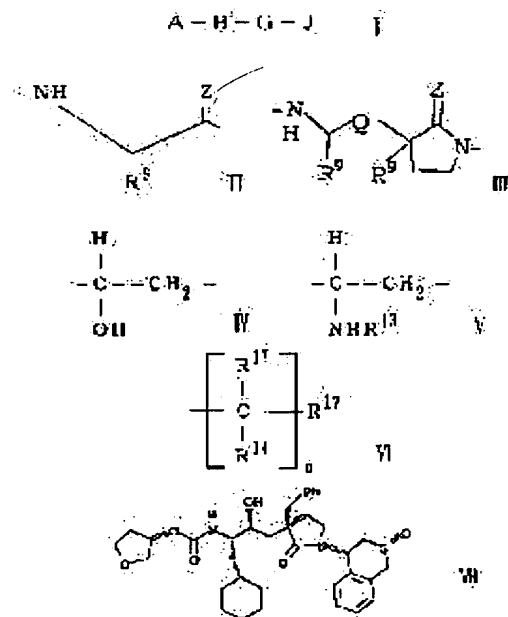
Priority number : 91 807911 Priority date : 16.12.1991 Priority country : US

## (54) HIV PROTEASE INHIBITOR HAVING INTERNAL LACTAM RING

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a compd. having an internal lactam ring useful for the inhibition of HIV protease, the prevention or treatment of HIV infection and the treatment of AIDS.

CONSTITUTION: The compd. of formula I [A is trityl, H, CO-R1 (R1 is H, an alkyl, aryl, fluorenyl, etc.), phthaloyl, etc.; B does not exist or is formula II [Z is O, S, NH; R9 is H, OR11, SR11 or N(R11)2 (R11 is H, aryl, 5- to 6-membered heterocycle, etc.), etc.]; G is formula III [Q is formula IV, formula V (R13 is H, an alkyl or arom. heterocycle); J is R14, formula VI [R14 is H, an alkyl, (CH2CH2O)nCH3 ((n) is 0 to 5), etc.; R17 is H, an aryl, heterocycle, etc.]] or its salt; for example, the (N')-[4(S), 2(R)-(3,4-dihydro-1H-2- benzoxothiopyranyl)]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuranoxycarbonyl-amino)-2(S)- hydroxy-4-(cyclohexyl)butyl]-3(S))-(phenylmethyl)-pyrrolidin-2-one of formula VII.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

16.12.1992

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

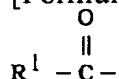
[Claim(s)]

[Claim 1] Formula: A-B-G-J The inside of I[type and A are 1 trityl.;

2) Hydrogen;

3)

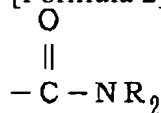
[Formula 1]



F which adjoined hydrogen and b carbonyl carbon, (Here, R1 is a) C 1-4 permuted or more by one of the halogens which are Cl, Br, and I Alkyl, c) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, vii Phenyl and viiiC 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it permuted by ix hydroxy \*\*, un-permuting Or aryl, d fluorenyl, e) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, vii Phenyl and viiiC 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it permuted by ix hydroxy \*\*, un-permuting Or 5 - 7 member heterocycle, f) Indore, quinolyl, naphthyl, a benzofuril, or 4-oxo--benzopyranlyl, g) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, and vii Phenyl and viiiC 1-3 Or it permuted by alkoxy carbonyl or ix hydroxy \*\*, it is non-permuted 5 - 7 member cycloalkyl radical.;

4) One or more aC 1-4 Alkyl, b halo, c hydroxy \*\*d nitroglycerine, and eC 1-3 Alkoxy \*\*fC 1-3 Alkoxy carbonyl and g cyano \*\*h

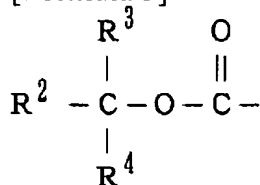
[Formula 2]



(here, R is H or C1-4 alkyl) and phthloyl; by which it comes out and it is not permuted [ the aromatic series ring was permuted or ]

5)

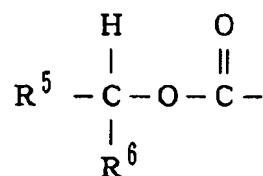
[Formula 3]



H, i halo beyond b1 \*\*, (Here, R2, R3, and R4 become independent, and are a) ii) -- alkyl SO2- and iii aryl SO2- it came out and permuted -- or non-permuted C 1-6 alkyl -- c) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, vii Phenyl and viiiC 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it came out and permuted, un-permuting Aryl, d fluorenyl, and eR2, R3 And R4 becoming independent -- joining together -- a monocycle, two rings, or a 3 ring system -- you may form -- this ring system -- three to C10 cycloalkyl -- it is -- C 1-4 f pyridyl which may be permuted by alkyl, a furil, or 5 - 7 member heterocycle like benzoisoxazolyl -- it comes out --;

6)

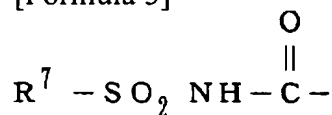
[Formula 4]



(Here, R5 and R6 are a) C 1-4 It is alkyl and b aryl or is cR5. R6 5 - 7 member heterocycle is formed unitedly.;

7)

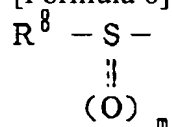
[Formula 5]



(Here, R7 is one or more a) C 1-4 Alkyl, b halo, c nitroglycerine, and dC 1-3 It is non-permuted aryl or it permuted by alkoxy \*\*.;

8)

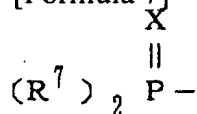
[Formula 6]



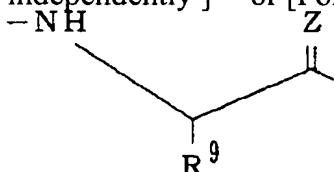
(Here, m is 0-2 and R8 is a) R7 or b trityl of the above-mentioned definition -- it comes out --;

9)

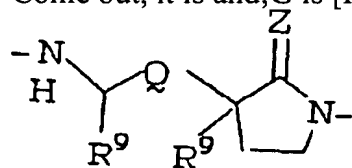
[Formula 7]



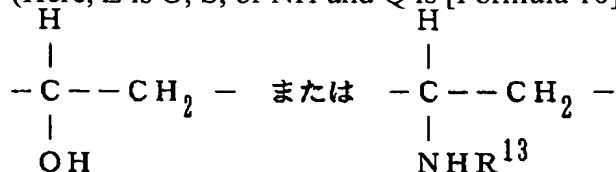
or [ that are (here, X is O, S, or NH and R7 is as the above-mentioned definition), and;B does not exist independently ] -- or [Formula 8]



Come out, it is and;G is [Formula 9].

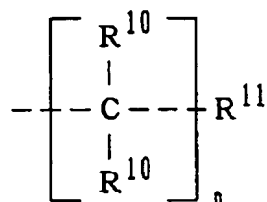


(Here, Z is O, S, or NH and Q is [Formula 10].)



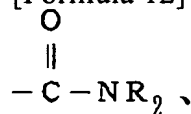
Come out, and it is and is R9. It is 1 hydrogen and 2 independently.

[Formula 11]

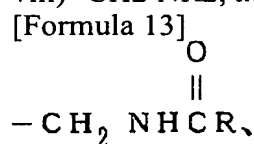


3) -OR<sup>11</sup>, 4-N (R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and 5C 1-4 Alkylene - It is R<sup>11</sup> or 6-S (R<sup>11</sup>) (here), n is 0-5, R<sup>10</sup> becomes independent, and they are a hydrogen and b hydroxy \*\* or cC 1-4. It is alkyl. R<sup>11</sup> a) Hydrogen, i halo beyond b1 \*\*, ii hydroxy \*\*iii-NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NHR or -NR<sub>2</sub> (here, R is H or C 1-4 it is alkyl), and ivC 1-4 Alkyl and vC 1-3 Alkoxy \*\*vi-COOR and vii

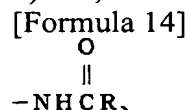
[Formula 12]



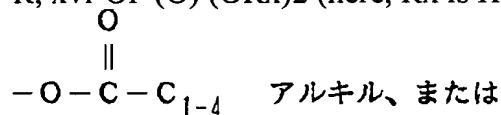
viii) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, ix



x) CN, xiCF<sub>3</sub>, and xii

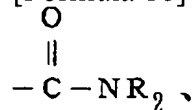


xiii) Aryl C 1-3 Alkoxy \*\*xiv [Formula 15] permuted by the amine or quaternary amine of aryl, xv-NRSO<sub>2</sub> R, xvi-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), and one or more xvii(s)

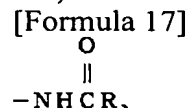


-R<sub>12</sub> of the definition with the xviii following -- it came out and permuted -- or non-permuted C -- six to 10 aryl c) It is 5 or 6 member heterocycle which contains the hetero atom chosen from N, O, or S to three pieces. any of heterocycle -- one or more i halos, ii hydroxy \*\*iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, and -NR<sub>2</sub>ivC 1-4 Alkyl and vC 1-3 Alkoxy \*\*vi-COOR and vii

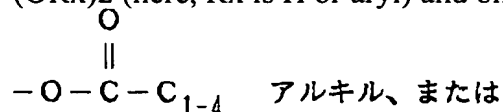
[Formula 16]



viii) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, ix



x) -CN, xiCF<sub>3</sub>, xii-NHSO<sub>2</sub> R, and xiii- [Formula 18] permuted by the amine or quaternary amine of OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl) and one or more xiv(s)



xv) -R<sub>12</sub> and i hydroxy \*\*iiC 1-4 beyond d1 \*\* which may come out and permute or may not be permuted

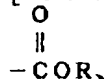
Alkyl, iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, and iv

[Formula 19]



v)

[Formula 20]



vi) -SR or aryl thio, xi-SO<sub>2</sub> NHR, and vii C 1-4 Alkyl sulfonylamino or aryl sulfonylamino, viii-CONHR, ix

[Formula 21]



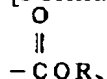
x) -OR and xi aryl C 1-3 alkoxy \*\*xii aryl or the aryl permuted by xiii R<sub>12</sub> -- it came out and permuted -- or non-permuted C 1-6 Alkyl or C 1-6 The alkenyl and i hydroxy \*\*iiC 1-4 beyond e1 \*\* Alkyl, iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, -NHR<sub>2</sub>, and iv

[Formula 22]



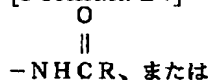
v)

[Formula 23]



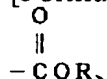
vi) -SR, vii-SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, viii alkyl sulfonylamino or aryl sulfonylamino, ix-CONHR, x

[Formula 24]



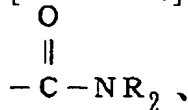
xi) -R<sub>12</sub> -- it came out and permuted -- or non-permuted C 3-7 cycloalkyl, f5 - 7 member ring, or a 7 - 10 member 2 ring type ring -- it is -- saturation -- or -- unsaturated -- the ring -- one or more i halos and ii- OR (here, R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[Formula 25]



iv)

[Formula 26]



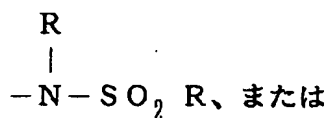
v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub> and vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub> Or -S(O)<sub>y</sub>R (here, y is 0, 1, or 2), vii-NR<sub>2</sub>, viii

[Formula 27]



ix) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[Formula 28]



xiii) -R12 and R12 which come out and permute or has not been permuted a) -X-(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup>--XR13 (X is -O-, -S-, or NR independently, m is 2-5 here, and R13 becomes independent hydrogen) Or iC1-6 alkoxy <sup>\*\*</sup>(b)-OH and (c)-NR2 (here) Alkyl and (a) C 1-3 of one or more ii(s) R -- hydrogen or C 1-4 it is alkyl -- C 1-6 come out of and permuted alkyl -- the (a) C1-4 alkyl of one or more iii(s), or (b)-NR2 -- it came out and permuted -- or non-permuted aromatic series heterocycle -- it comes out -- b-X-(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup>-NR 13R13 (here) even when R13 is the same -- differing -- \*\*\*\* -- moreover -- together -- joining together -- (a)-NR, (b)-O-, and (c)-S- (d),

[Formula 29]



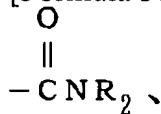
(e) c-(CH<sub>2</sub>)<sup>q</sup>--NR 13R13 (here) which forms 5 which contains to two the hetero atom of the addition chosen from -SO<sub>2</sub>- - 7 member heterocycle q is 1-5 and R13 is as the above-mentioned definition -- it is -- it is --;J 1) R14(here, R14 is a) H and i-NR2 beyond b1 <sup>\*\*</sup>, ii) -OR and iii-NHSO<sub>2</sub> C 1-4 Alkyl and iv-NHSO<sub>2</sub> Aryl or NHSO<sub>2</sub> (dialkyl-amino aryl), v-CH<sub>2</sub> OR, and vi-C 1-4 Alkyl and vii

[Formula 30]

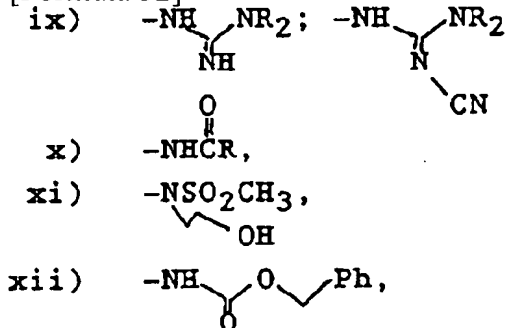


viii)

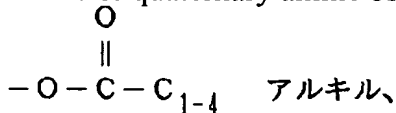
[Formula 31]



[Formula 32]



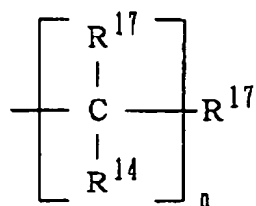
xiii) -NR<sub>3</sub>+A- (here, A- expresses a counter ion), xiv-NR 15R16 (it is here) it is the C1-5 alkyl which they may differ even if R15 and R16 are the same, and joins together together directly, and forms 5 - 7 member heterocycle -- xv aryl, xvi-CHO, and xvii-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (it is here) Rx is [Formula 33] permuted by the amine or quaternary amine of one or more xvii(s) or it was H or aryl.



it came out and permuted -- or non-permuted C 1-6 Alkyl and c-(CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O) nCH<sub>3</sub> or -(CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O) nH - - it comes out --;

2)

[Formula 34]



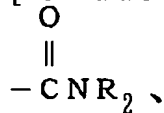
(Here, R<sup>14</sup> and n are as the above-mentioned definition, and R<sup>17</sup> is a) hydrogen, i halo beyond b1 \*\*, and ii- OR (it is here and R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[Formula 35]



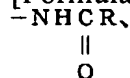
iv)

[Formula 36]



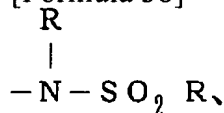
v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub> 2, viii

[Formula 37]

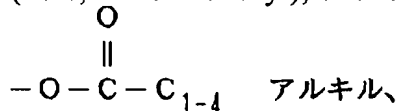


xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[Formula 38]

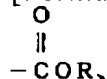


xiii) -C 1-4 Alkyl - [Formula 39] permuted by the amine or quaternary amine of NR<sub>2</sub>, xiv-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), or one or more xv(s)



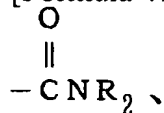
it came out and permuted -- or non-permuted aryl, i halo beyond c1 \*\*, and ii- OR (here, R is H, C1-4 alkyl, or C 1-4 it is the alkenyl) and iii

[Formula 40]



iv)

[Formula 41]



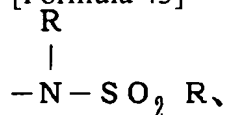
v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub>, viii

[Formula 42]

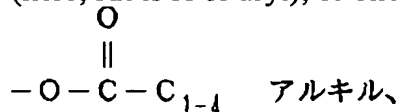


xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[Formula 43]



xiii) Phenyl C 1-4 [Formula 44] permuted by the amine or quaternary amine of alkyl, xiv-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), or one or more xv(s)



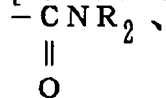
it came out and permuted -- or non-permuted heterocycle, d5 - 7 member ring, or a 7 - 10 member 2 ring type ring -- it is -- saturation -- or -- unsaturated -- the ring -- one or more i halos and ii- OR (here, R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[Formula 45]

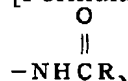


iv)

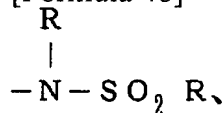
[Formula 46]

v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub>, viii

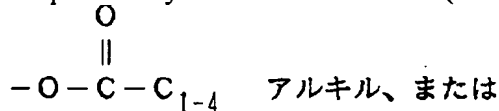
[Formula 47]

xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[Formula 48]

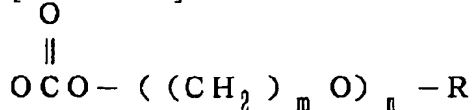


xiii --) - OP -- (-- O --) (OR<sub>x</sub>) -- two (here, R<sub>x</sub> is H or aryl) -- or -- xiv -- one -- a \*\* -- more than -- an amine -- quaternary amine -- or - OP -- (-- O --) (OR<sub>x</sub>) -- two -- permuting -- having had -- [Formula 49]



xv)

[Formula 50]

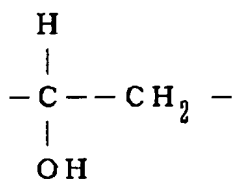


it may come out and permute or you may not permute -- it comes out -- it is -- the salt which may be permitted on the compound of], or physic.

[Claim 2] The compound according to claim 1 whose Z B exists independently once and is O.

[Claim 3] Q is [Formula 51].

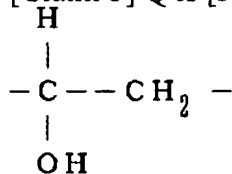




It comes out and is a certain compound according to claim 2.

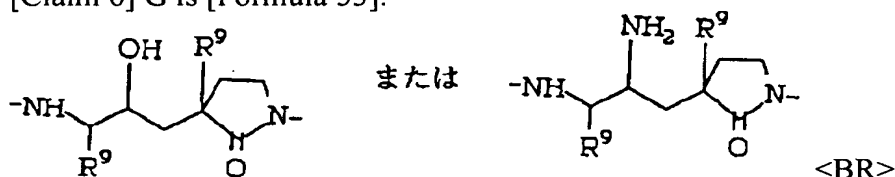
[Claim 4] The compound according to claim 1 with which B does not exist.

[Claim 5] Q is [Formula 52].



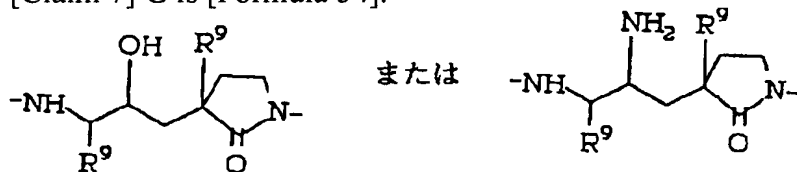
It comes out and is a certain compound according to claim 4.

[Claim 6] G is [Formula 53].

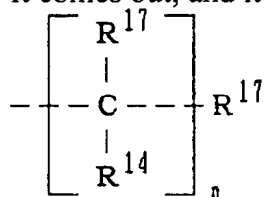


It comes out and is a certain compound according to claim 1.

[Claim 7] G is [Formula 54].

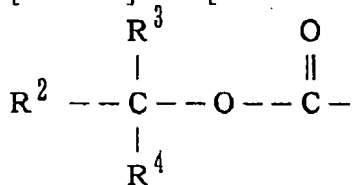


It comes out, and it is, and B does not exist, it exists only at once, and J is [Formula 55].

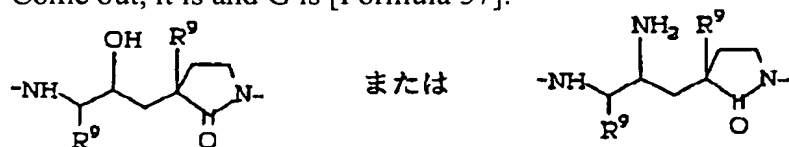


It comes out and is a certain compound according to claim 1.

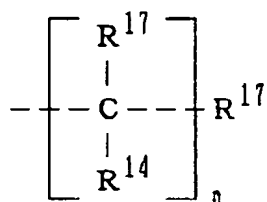
[Claim 8] A is [Formula 56].



Come out, it is and G is [Formula 57].

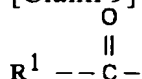


Or it comes out, and it is and B does not exist, it exists only at once and J is [Formula 58].

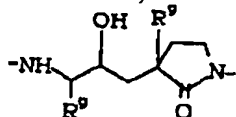


It comes out and is a certain compound according to claim 1.

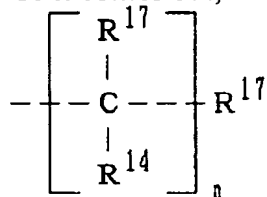
[Claim 9] A is [Formula 59].



Come out, it is and G is [Formula 60].



Or it comes out, and it is and B does not exist, it exists only at once and J is [Formula 61].



It comes out and is a certain compound according to claim 1.

[Claim 10] N'-[4 (RS) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfoxide)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) -- a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (R) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (S) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (RS) - (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3 (S) - [3 (S) - () Amino -2 (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (S) - hydroxy-4-cyclohexyl butyl]-3 (S) - N'-[4(RS)-(3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3(S)-[3(S)-(1[ 1 and ]-dimethylethoxy carbonylamino) -2(S)-hydroxy-4- (4-hydroxy phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; -- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (S) - ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfide) (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (R) - ]-3(S)-[3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2 (S)-hydroxy-4-(phenyl)-butyl]-3(S)-(phenylmethyl)-pyrrolidinone; N'-[4 (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfide) (RS) - (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3 (S) - [3 (S) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) - butyl]-3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino)-ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; N'-[4(R)-(cis- (3-hydroxy-1-indanyl))]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3(S)-(phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (S) -- 2 (R) - (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyranyl)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N -- ' - [-- one - hydroxy one - three - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4(S)- (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3 (S) - [3 (S) - (3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl]-3(S)-(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[(4S) -- (2S)- ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyranyl) (4-hydroxy-phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; N'-[(4S), (2RS)- ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyranyl) () ()

[Claim 11] N'-[4(S), 2 (R) - ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl-amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyranyl) (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (S) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl-amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (phenyl butyl) --] - three - (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[ (5S, 1'S)- () [ 2-] Ethyl-dihydrofuran-2-(Methyl) (3H)-on-IRU] -3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (3-PIRUIRU carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) -hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (3-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) -hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[(N-(4-morpholino carbonyl)-L-BARINIRU) amino]-2 (S) -hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (4-oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU --

amino]-2(S)-hydroxy-4-phenyl butyl --]-3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[N- () [ 3] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino]-2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; or N'- [(5S, 1'S) - (2-(methyl) ethyl-dihydrofuran -2 -(3H)- ON) IRU]-3(S)-[3(S)-[N- () [ 3] (S) The salt or ester which may be permitted on the compound which is - tetrahydro hula NOKISHI carbonyl amino]-2(S)-hydroxy-4-(phenyl) butyl]-3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON, or its physic.

[Claim 12] A physic constituent useful in order to check the HIV protease which contains in any 1 term of claims 1-11 of an effective dose the compound of a publication, and the support which may be permitted on physic.

[Claim 13] Prevention or the therapy of the HIV infection which contains in any 1 term of claims 1-11 of an effective dose the compound of a publication, and the support which may be permitted on physic, AIDS, or a physic constituent useful for the therapy of ARC.

[Claim 14] The inhibition approach of the HIV protease which includes medicating the mammals with the effective dose of a compound given in any 1 term of claims 1-11.

[Claim 15] The therapy approach of prevention or the therapy of HIV infection, AIDS, or ARC which includes medicating the mammals with the effective dose of a compound given in any 1 term of claims 1-11.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This application is related to 17763 of the Merck (Merck) case, 17763IA and 17764, 17764IA, 17718, 17718IA and 17718IB(s), 18025, 18025IA, and 18166, 18206, 18207, 18208, 18255, 18236, 18414 and 18380.

[0002] This invention is the salt which may be permitted on the compound which checks the protease in which a code is carried out by the human immunodeficiency virus (HIV), or its physic, and relates to a compound effective in prevention of HIV infection, the therapy of HIV infection, and the therapy of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) by HIV infection, or its salt. This invention relates to use of this invention compound to the therapy of the viral infection by AIDS and HIV, and other drugs at the physic constituent and list containing said compound.

[0003]

[Description of the Prior Art] The retrovirus called a human immunodeficiency virus (HIV) is the etiologic agent of complication including the denaturation of progressive destruction (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) of an immune system, a central nervous system, and the peripheral nervous system. This virus was known as LAV, HTLV-III, or ARV before. The description common to the duplicate of a retrovirus is carrying out post-translational processing of the precursor polypeptide widely by the protease in which a code is carried out by the virus, and generating mature viral protein required for construction and the function of a virus. Production of the virus of infectivity is usually blocked by checking this processing. For example, Kohl, N.E. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. 85, and 4686 (1988) showed that an immature non-infectivity virus particle was produced by carrying out inactivation of the protease in which a code is carried out by HIV in gene. These results show that inhibition of a HIV protease is the effective approach of the therapy of AIDS and prevention of HIV infection, or a therapy.

[0004] The nucleotide sequence of HIV is pol to one reading frame. It is shown that the gene exists [Ratner, L. et al., Nature, 313, and 277 (1985)]. The homology of an amino acid sequence to pol It is proved that an array carries out the code of reverse transcriptase, endonuclease, and the HIV protease [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267; (1985) Power, and M.D. and others, Science, 231, 1567; (1986) Pearl, L.H. et al., Nature 329, and 351] (1987). It is proved [people / these] that this invention compound is the inhibitor of a HIV protease. The compound of this invention is characterized by the internal lactam ring in the dipeptide isostere.

[0005]

[Means for Solving the Problem] The compound of the formula I defined in this specification is indicated. These compounds are useful for inhibition of a HIV protease, prevention of HIV infection, the therapy of HIV infection, and the therapy of AIDS without combining as the compound itself, the salt which may be permitted as drugs, or a physic constituent component, combining other anti-virus agents, an immunity modifier, an antibiotic, or a vaccine. The cure for AIDS, the prophylaxis of HIV infection, and the cure for HIV infection are also indicated.

[0006]

[Table 1]

略 語表示アミノ酸

I l e	D-またはL-イソロイシン
V a l	D-またはL-バリン

活性化剤

H B T (H O B T またはH O B t)	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
D E P C	シアン化ジエチルホスホニル
H O O B T	3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン

縮合剤

E D C	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボ ジイミド
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド

脱プロトン化剤

n-B u L i	n-ブチルリチウム
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
L H M D S	リチウムヘキサメチルジシリルアザン
S H M D S	ナトリウムヘキサメチルジシリルアザン

他の試薬

B F <sub>3</sub> · O E t <sub>2</sub>	三フッ化ホウ素エーテル錯化合物
T E A	トリエチルアミン

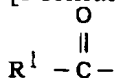
Detailed explanation and detailed suitable embodiment this invention relate to the salt which may be permitted on the compound of Formula I in prevention or the therapy of inhibition of a HIV protease, and HIV infection, and the therapy of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) by HIV infection, its combination object, or physic. The compound of Formula I is :A-B-G-J defined as follows. The inside of I [type and A are 1 trityl.;

2) Hydrogen;

3)

[0007]

[Formula 62]



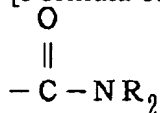
(Here, R<sup>1</sup> is a) The location contiguous to hydrogen and b carbonyl carbon C 1-4 permuted or more by one of the halogens which are F, Cl, Br, and I Alkyl, c) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, vii Phenyl and viiiC 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it permuted by ix hydroxy \*\*, un-permuting Or aryl, d fluorenyl, e) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, vii Phenyl and viiiC 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it permuted by ix hydroxy \*\*, un-permuting Or 5 - 7 member heterocycle, For example, pyridyl, a furil, benzoisoxazolyl, f Indore, Quinolyl, naphthyl, a benzofuril, or 4-oxo--benzopyranlyl, g) One or more iC 1-4 Alkyl and iiC 1-3 Alkoxy \*\* iii A halo, iv nitroglycerine, v acetoxy, vi dimethylamino carbonyl, and vii Phenyl and viiiC 1-3 Or it permuted by alkoxy carbonyl or ix hydroxy \*\*, and

it is non-permuted 5 - 7 member cycloalkyl radical.;

4) One or more aC 1-4 Alkyl, b halo, c hydroxy \*\*d nitroglycerine, and eC 1-3 Alkoxy \*\*fC 1-3 Alkoxy carbonyl and g cyano \*\*h

[0008]

[Formula 63]

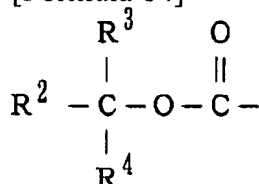


(here, R is H or C1-4 alkyl) and phthloyl; by which it comes out and it is not permuted [ the aromatic series ring was permuted or ]

5)

[0009]

[Formula 64]

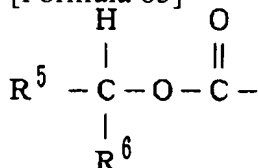


H, i halo beyond b1 \*\*, (Here, R2, R3, and R4 become independent, and are a) ii) Alkyl SO2- or iii) Aryl SO2-, Or it came out and permuted, it is non-permuted C 1-6. Alkyl and iC 1-4 beyond c1 \*\* Alkyl, ii) C 1-3 Alkoxy \*\*iii) A halo, iv) nitroglycerine, v) acetoxy, vi) Dimethylamino carbonyl and vii) Phenyl or viii) C 1-3 Alkoxy carbonyl, Or it came out and permuted, un-permuting Aryl, d fluorenyl, and eR2, R3 And R4 becoming independent -- joining together -- a monocycle, two rings, or a 3 ring system -- you may form -- this ring system -- three to C10 cycloalkyl -- it is -- C 1-4 f pyridyl which may be permuted by alkyl, a furil, or 5 - 7 member heterocycle like benzoisoxazolyl -- it comes out --;

6)

[0010]

[Formula 65]

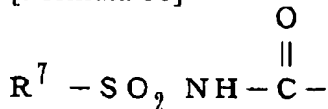


(Here, R5 and R6 are a) C 1-4 It is alkyl or b aryl, or is cR5. R6 5 - 7 member heterocycle is formed unitedly.;

7)

[0011]

[Formula 66]

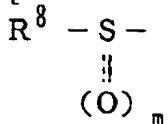


(Here, R7 is one or more a) C 1-4 Alkyl, b halo, c nitroglycerine, or dC 1-3 It is non-permuted aryl or it permuted by alkoxy \*\*.;

8)

[0012]

[Formula 67]

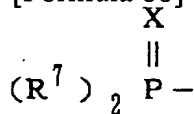


(Here, m is 0-2 and R8 is a) R7 or b trityl of the above-mentioned definition -- it comes out --;

9)

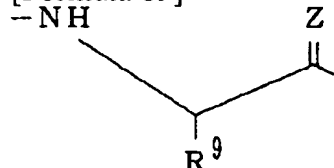
[0013]

[Formula 68]



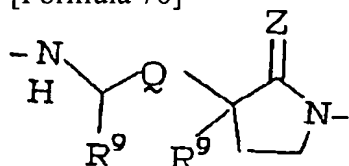
or [ that are (here, X is O, S, or NH and R7 is as the above-mentioned definition), and;B does not exist independently ] -- [0014] [ or ]

[Formula 69]



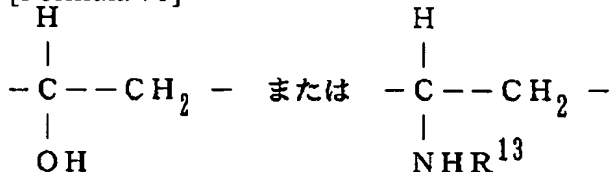
Come out, it is and;G is [0015].

[Formula 70]



(Here, Z is O, S, or NH and Q is [0016].)

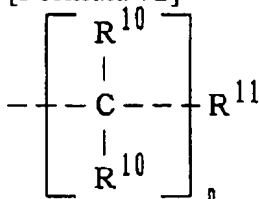
[Formula 71]



Come out, and it is and is R9. It is 1 hydrogen and 2 independently.

[0017]

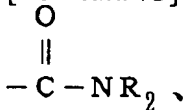
[Formula 72]



3) -OR11, 4-N (R11)2, and 5C 1-4 Alkylene - It is R11 or 6-S (R11). Here n is 0-5, R10 becomes independent, and they are a hydrogen and b hydroxy \*\* or cC 1-4. It is alkyl. R11 a) Hydrogen, i halo beyond b1 \*\*, ii hydroxy \*\*iii-NH2, -NO2, -NHR or -NR2 (here, R is H or C 1-4 it is alkyl), and ivC 1-4 Alkyl and vC 1-3 Alkoxy \*\*vi-COOR and vii

[0018]

[Formula 73]

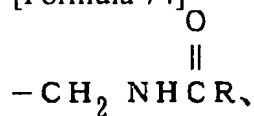


viii) -CH2 NR2, ix

[0019]

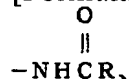


[Formula 74]

x) CN, xiCF<sub>3</sub>, and xii

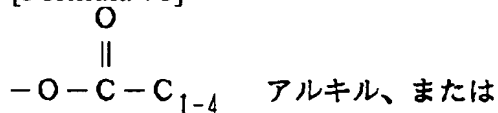
[0020]

[Formula 75]



xiii) Aryl C 1-3 Alkoxy \*\*xiv [0021] permuted by the amine or quaternary amine of aryl, xv-NRSO<sub>2</sub> R, xvi-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), and one or more xvii(s)

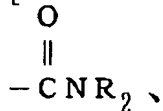
[Formula 76]



-R<sub>12</sub> of the definition with the xviii following -- it came out and permuted -- or non-permuted C -- six to 10 aryl c) 5 or 6 member heterocycle which contains the hetero atom chosen from N, O, or S to three pieces, For example, imidazolyl, thiazolyl, a furil, oxazolyl, piperidyl, It is thiadiazolyl, piperazinyl one, pyridyl, or pyrazinyl. any of the heterocycle -- one or more i halos, ii hydroxy \*\*iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, and -NR<sub>2</sub>ivC 1-4 Alkyl and vC 1-3 Alkoxy \*\*vi-COOR and vii

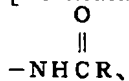
[0022]

[Formula 77]

viii) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, ix

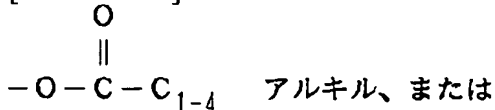
[0023]

[Formula 78]



x) [0024] permuted by the amine or quaternary amine of -CN, xiCF<sub>3</sub>, xii-NHSO<sub>2</sub> R, xiii-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), and one or more xiv(s)

[Formula 79]



xv) -R<sub>12</sub> and i hydroxy \*\*iiC 1-4 beyond d1 \*\* which may come out and permute or may not be permuted Alkyl, iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, and iv

[0025]

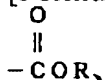
[Formula 80]



v)

[0026]

[Formula 81]



vi) -SR or aryl thio, xi-SO<sub>2</sub> NHR, and vii C 1-4 Alkyl sulfonylamino or aryl sulfonylamino, viii-CONHR, ix

[0027]

[Formula 82]



x) -OR and xi aryl C 1-3 alkoxy \*\*xii aryl or the aryl permuted by xiii R<sub>12</sub> -- it came out and permuted -- or non-permuted C 1-6 Alkyl or C 1-6 The alkenyl and i hydroxy \*\*iiC 1-4 beyond e1 \*\* Alkyl, iii-NH<sub>2</sub>, -NHR, -NHR<sub>2</sub>, and iv

[0028]

[Formula 83]



v)

[0029]

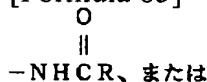
[Formula 84]



vi) -SR, vii-SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, viii alkyl sulfonylamino or aryl sulfonylamino, ix-CONHR, x

[0030]

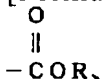
[Formula 85]



xi) -R<sub>12</sub> -- it came out and permuted -- or non-permuted C 3-7 cycloalkyl, f5 - 7 member ring, or a 7 - 10 member 2 ring type ring -- it is -- saturation -- or -- being unsaturated -- for example, a cyclopentane, a cyclohexane, an indan, norbornane, or naphthalene -- it is -- the ring -- one or more i halos and ii- OR (here, R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[0031]

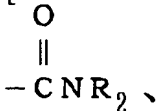
[Formula 86]



iv)

[0032]

[Formula 87]



v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub> and vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub> Or -S(O) yR (here, y is 0, 1, or 2), vii-NR<sub>2</sub>, viii

[0033]

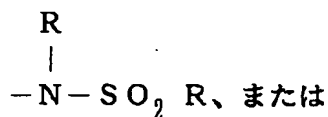
[Formula 88]



ix) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[0034]

[Formula 89]



xiii) -R12 and R12 which may come out and permute or may not be permuted a) -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>--XR13 (X is -O-, -S-, or NR independently, m is 2-5 here, and R13 becomes independent hydrogen) Or iC1-6 alkoxy \*\* (b)-OH or (c)-NR<sub>2</sub> (here) Alkyl and (a) C 1-3 of one or more ii(s) R -- hydrogen or C 1-4 it is alkyl -- C 1-6 come out of and permuted Alkyl and (a) C 1-4 of one or more iii(s) alkyl or (b)-NR<sub>2</sub> -- it came out and permuted -- or non-permuted aromatic series heterocycle -- it comes out --; b) -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR 13R13 (even when R13 is the same here -- differing -- \*\*\*\* -- together -- joining together -- (a)-NR, (b)-O-, and (c)-S- (d))

[0035]

[Formula 90]



(e) Form 5 which contains to two the hetero atom of the addition chosen from -SO<sub>2</sub>- - 7 member heterocycle, or it is c-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>--NR 13R13 (here). q is 1-5 and R13 is as the above-mentioned definition -- it is -- it is --;J 1) -- R14(here -- R14 -- (a) H and i beyond (b)1 \*\*)-NR<sub>2</sub> -- ii) -OR and iii-NHSO<sub>2</sub> C 1-4 Alkyl and iv-NHSO<sub>2</sub> Aryl or NHSO<sub>2</sub> (dialkyl-amino aryl), v-CH<sub>2</sub> OR, and vi-C 1-4 Alkyl and vii

[0036]

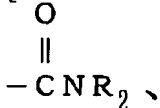
[Formula 91]



viii)

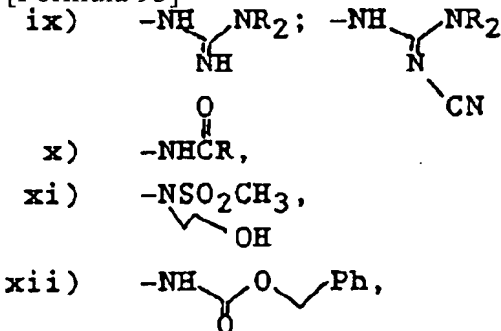
[0037]

[Formula 92]



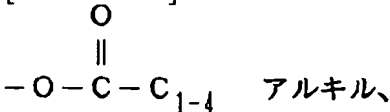
[0038]

[Formula 93]



xiii) -NR<sub>3</sub>+A- (here, A- expresses a counter ion), xiv-NR 15R16 (it is here) it is the C1-5 alkyl which they may differ even if R15 and R16 are the same, and joins together together directly, and forms 5 - 7 member heterocycle -- xv aryl, xvi-CHO, and xvii-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (it is here) Rx is [0039] permuted by the amine or quaternary amine of one or more xviii(s) or it was H or aryl.

[Formula 94]



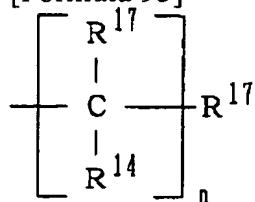
it came out and permuted -- or non-permuted C 1-6 Alkyl and c-(CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O) nCH<sub>3</sub> or -(CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O) nH -

- it comes out --;

2)

[0040]

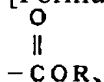
[Formula 95]



(Here, R<sup>14</sup> and n are as the above-mentioned definition, and R<sup>17</sup> is a) hydrogen, i halo beyond b1 \*\*, and ii- OR (it is here and R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[0041]

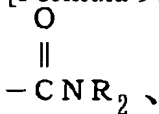
[Formula 96]



iv)

[0042]

[Formula 97]



v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub> 2, viii

[0043]

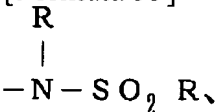
[Formula 98]



xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

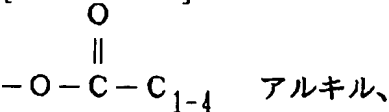
[0044]

[Formula 99]



xiii) -C 1-4 Alkyl - [0045] permuted by the amine or quaternary amine of NR<sub>2</sub>, xiv-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), or one or more xv(s)

[Formula 100]



it came out and permuted -- or non-permuted aryl, i halo beyond c1 \*\*, and ii- OR (here, R is H, C1-4 alkyl, or C 1-4 it is the alkenyl) and iii

[0046]

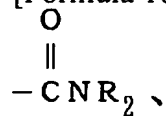
[Formula 101]



iv)

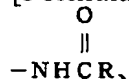
[0047]

[Formula 102]

v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub>, viii

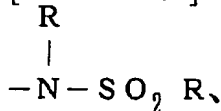
[0048]

[Formula 103]

xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

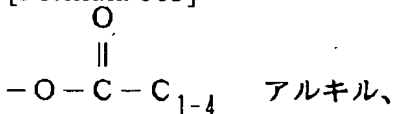
[0049]

[Formula 104]



xiii) Phenyl C 1-4 [0050] permuted by the amine or quaternary amine of alkyl, xiv-OP (O) (OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (here, R<sub>x</sub> is H or aryl), or one or more xv(s)

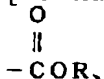
[Formula 105]



it came out and permuted -- or non-permuted heterocycle, d5 - 7 member ring, or a 7 - 10 member 2 ring type ring -- it is -- saturation -- partial saturation -- \*\*\*\*\* -- for example, a cyclopentane, a cyclohexane, an indan, norbornane, or naphthalene -- it is -- the ring -- one or more i halos and ii- OR (here, R is H or C 1-4 it is alkyl) and iii

[0051]

[Formula 106]



iv)

[0052]

[Formula 107]

v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vi-SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>, vii-NR<sub>2</sub>, viii

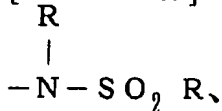
[0053]

[Formula 108]

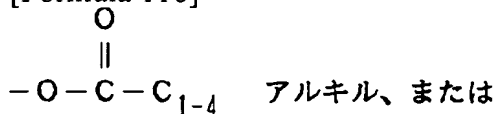
xi) C 1-4 Alkyl, x phenyl, xi-CF<sub>3</sub>, and xii

[0054]

[Formula 109]

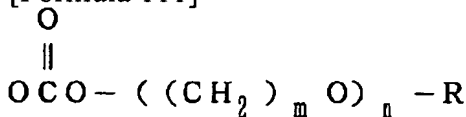


xiii --) - OP -- (-- O --) (ORx) -- two (here, Rx is H or aryl) -- or -- xiv -- one -- a \*\* -- more than -- an amine -- quaternary amine -- or - OP -- (-- O --) (ORx) -- two -- permuting -- having had -- [ -- 0055 -- ]  
 [Formula 110]



[0056]

[Formula 111]



it may come out and permute or you may not permute -- it comes out -- it is -- it is defined as the salt which may be permitted on the compound of], or physic.

[0057] Among the compound of this invention, A, G, B, J component, etc. may have an asymmetric center, and may exist as racemic modification, racemic mixture, and each diastereomer, and the isomer of all molds is contained in this invention.

[0058] arbitration is good -- the case where one variants or more (for example, aryl, heterocycle, R and R1, R2, R3, R4, R7, R10, R11, R12, R15 and R16, A-, n, Z, etc.) exist in the constituent of arbitration, or Formula I -- that each of existence definition of an about -- all -- others -- it is completely unrelated to existence. Moreover, the combination of a substituent and/or an adjustable object is possible only when a stable compound is obtained.

[0059] Unless it mentions specially, in this specification with "alkyl" the thing containing the saturated-aliphatic-hydrocarbon radical of both the branched chain which has the carbon atom of the number of specification, and a straight chain -- carrying out (Me -- methyl --) Et is [ propyl and Bu of ethyl and Pr ] butyl.; With "alkoxy one" A number of directed carbon atoms shall express the alkyl group combined through the oxygen bridge, and shall contain a saturation ring machine, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl (Cyh), and a saturation ring machine like cycloheptyl one with; "cycloalkyl." With the "alkenyl" or "alkylene", the hydrocarbon chain which may have the spacial configuration of the shape of the shape of a straight chain and branching, and may have one or more partial saturation carbon-carbon bondings in arbitrary stable locations along with a chain, for example, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, etc. shall be included. Since the ion kind which the "halo" used on these specifications meant fluoro, chloro, BUOMO, and iodine, and carried out the electric charge to negative [ with small; "a counter ion" / single ], for example, chloride, bromide, hydroxide, acetate, trifluoroacetate, perchlorate, a nitrate, benzoate, malate, a TATO rate, a hemi TATO rate, benzene sulfonate, etc. are expressed, it is used.

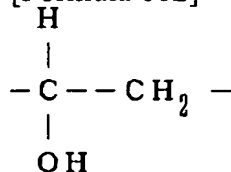
[0060] In this specification, unless it mentions specially, "aryl" shall mean phenyl (Ph). A "ring" may mean all stable 5 - 7 member rings or 7 - 10 member 2 ring type rings, and the all may be saturation or partial partial saturation.

[0061] Unless it mentions specially, in this specification with heterocycle The stable monocycle of 5 - 7 member or two stable rings, or 7 - 10 member 2 ring type heterocycle is expressed. The hetero atom chosen from the group which saturation or partial saturation is sufficient as, and consists of a carbon atom, and 1-3 N, O and S is contained. Nitrogen and a sulfur hetero atom may oxidize suitably, and the nitrogen hetero atom may be quaternary-ized suitably and includes all the 2 ring machines that one heterocycle of the above-mentioned definitions united with the benzene ring. By the way, heterocycle may combine the hetero atom of the arbitration which produces stable structure, or the carbon atom. In the example of such a heterocycle element, piperidinyl one, piperazinyl, 2-oxo-piperazinyl one, 2-oxo-piperidinyl one, 2-oxo-pyrrolo JINIRU, 2-oxo-AZEPINIRU, AZEPINIRU, pyrrolyl, 4-PIPERIDONIRU, Pyrrolidinyl, pyrazolyl, PIRAZORIJINIRU, imidazolyl, imidazo RINIRU, Imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl one, pyrimidinyl, pilus DAJINIRU, Oxazolyl, oxazolidinyl, iso oxazolyl, iso oxazolidinyl, Mol HORINIRU, thiazolyl, thiazolysinyl, iso thiazolyl, quinuclidinyl, Iso thiazolysinyl, the indolyl, kino RINIRU, iso kino RINIRU, benzimidazolyl, Thia JIAZOIRU, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, A furil, a tetrahydro furil, tetrahydropyranyl, thienyl, benzothienyl, thia mol HORINIRU, a thia mol HORINIRU sulfoxide, a thia mol HORINIRU sulfone, and oxadiazolyl are included.

[0062] In one embodiment of this invention compound, B exists independently once, and the compound of

the formula I whose Z is O is included in it. At this embodiment, Q is [0063].

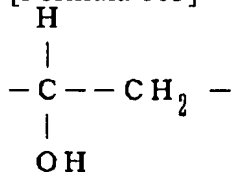
[Formula 112]



It comes out and a certain thing is desirable.

[0064] In the second embodiment of this invention compound, the compound of Formula I with which B does not exist is included. At this embodiment, Q is [0065].

[Formula 113]



It comes out and a certain thing is desirable.

[0066] In the third embodiment of this invention compound, G is [0067].

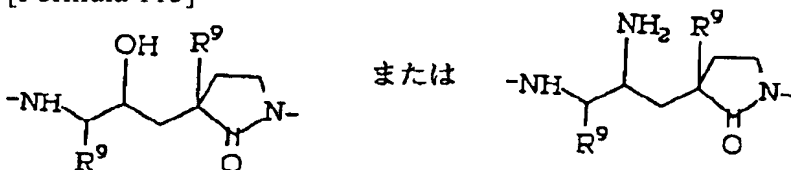
[Formula 114]



It comes out and a certain compound is included.

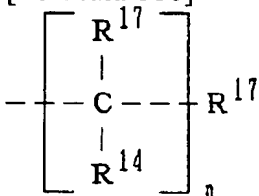
[0068] In the fourth embodiment of this invention compound, G is [0069].

[Formula 115]



It comes out, and it is, and B does not exist, it exists only at once, and J is [0070].

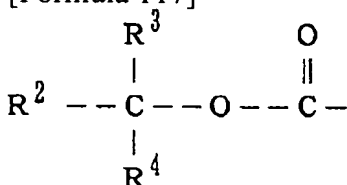
[Formula 116]



It comes out and the compound of a certain formula I is included.

[0071] In the 5th embodiment of this invention compound, A is [0072].

[Formula 117]



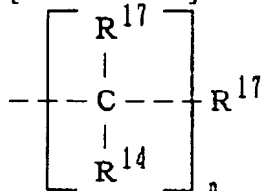
Come out, it is and G is [0073].

[Formula 118]



It comes out, and it is, and B does not exist, it exists only at once, and J is [0074].

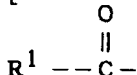
[Formula 119]



It comes out and the compound of a certain formula I is included.

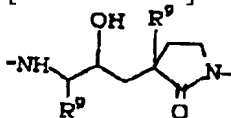
[0075] In the sixth embodiment of this invention compound, A is [0076].

[Formula 120]



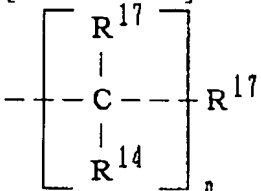
Come out, it is and G is [0077].

[Formula 121]



It comes out, and it is, and B does not exist, it exists only at once, and J is [0078].

[Formula 122]



It comes out and the compound of a certain formula I is included.

[0079] To the suitable compound of this invention, the following included : -- N'-[4 (RS) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfoxide)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (R) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone)] - three -- (-- S --) - [- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (amino) - two -- (-- S --) - hydroxy ones - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (S) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N'-[4 (RS) - (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3 (S) - [3 (S) - () Amino -2 (1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) (S) - hydroxy-4-cyclohexyl butyl]-3 (S) - N'-[4(RS)- (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3(S)-[3(S)-(1 [ 1 and ]-dimethylethoxy carbonylamino) -2(S)-hydroxy-4- (4-hydroxy phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; -- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (S) - ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfide) (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[4 (R) - ]-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-(phenyl)-butyl]-3(S)-(phenylmethyl)-pyrrolidinone; N'-[4 (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfide) (RS) - (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl)] - 3 (S) - [3 (S) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2 (S) - hydroxy-

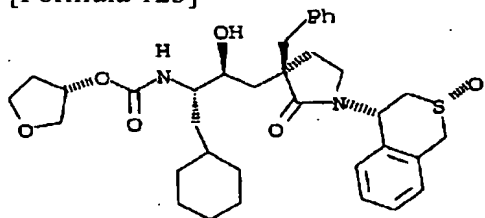


4- (Cyclohexyl) - butyl]-3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino)-ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; N'-[4(R)-(cis- (3-hydroxy-1-indanyl))] -3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3(S)-(phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[-- 4 (S) -- 2 (R) - (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyran)] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --; -- N -- ' - [-- one - hydroxy one - three - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON - ; -- N'-[-- (4S)- (3, 4-dihydro-1H-2-benzothio pyran)] -3 (S) -[3 (S) -(3(S)-tetrahydrofuran] oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl]-3(S)-(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[(4S) -- (2S)- ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuran] oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyran)] (4-hydroxy-phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON; N'-[(4S), (2RS)- ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuran] oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyran)] () () [ 4-] () [ 2-] Ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; N'-[1-hydroxy-3-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuran] oxy carbonyl amino)-2 (4-morpholino) (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[2 (S) - isopropyl ethanol]-3 (S) -[3 (S) - () [ 3] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino -2 (S) - hydroxy-4- (Phenyl) Butyl] -3 (S) - (phenylmethyl) - pyrrolidine-2-ON; -- N'-[-- (5S, 1'S)- () [ 2-] Ethyl-dihydrofuran-2- (Methyl) (3H)-on-IRU] -3 (S) -[3 (S) -[N- () [ 3] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonyl-amino]-2 (S) - hydroxy-4- (Phenyl) Butyl] -3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[2 (S) - isopropyl ethanol]-3 (S) -[3 (S) -[N- () [ 4] (R) - hydroxy - 3 (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonyl amino]-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[N- () [ 3] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonyl amino]-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl --]-3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'- [1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[3(S)-[N- (3(S)-tetrahydro) Hula NOKISHI carbonyl amino] -2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (Dimethylamino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[N-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl) amino]-2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[N-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl) amino]-2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] 3, 6, and 9 -- 12-tetra-oxatridecyloxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[(N-(benzyloxycarbonyl)-L-BARINIRU) amino]-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (2-quinolyl carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) - [3 (S) -[ () [ N-] (Benzyloxycarbonyl) -L-BARINIRU amino]-2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[(N-(2-quinolyl carbonyl)-L-BARINIRU) amino]-2 (S) - hydroxy-4-(Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 3(S)-[(N-(4-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU) amino]-2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (3-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (4-oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU -- amino]-2(S)-hydroxy-4-phenyl butyl --]-3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (4-morpholino carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) - hydroxy-4-phenyl butyl]-3 (S) - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl-2-cyclopentyl]-3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (3-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU amino] -2 (S) - hydroxy-4-(Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] [(N-(4 - oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU) amino] 3(S)-amino (4-morpholino) ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; -- N'-[1(R)-hydroxy-3(R)-methyl-2-cyclopentyl]-3(S)-[-- 2 (S) - hydroxy-4- (Cyclohexyl) Butyl] -3 (S) - () () [ 4-] () [ 2-] Ethoxy phenyl methyl-pyrrolidine-2-ON; (4-morpholino) N'-[(5S) One'S- () [ 2-] Ethyl-dihydrofuran-2- (Methyl) (3H)-on-IRU] -3 (S) -[3 (S) -[ () [ N-] (4-oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU amino]-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl) butyl]-3(S)-(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)-pyrrolidine-2-ON; -- Or N'-[ (5S, 1'S)- () [ 2-] Ethyl-dihydrofuran-2- (Methyl) ON (-- three -- H --) - ON -- IRU --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [(N-(3-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one -

four - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl -- a pyrrolidine - two - The salt or ester which comes out and may be permitted on a certain compound or its physic.

[0080] : which contains the following in the most desirable compound -- A: [0081]

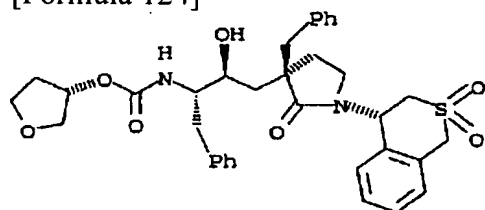
[Formula 123]



N -- ' - [-- four -- (-- S --) -- two -- (-- R --) - (3 4-dihydro-1H-2-benzoxo-thio pyranyl) --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl-amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl) - a pyrrolidine -- - two - ON --;

B: [0082]

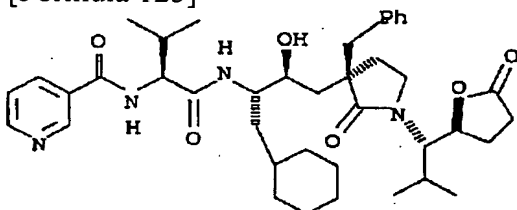
[Formula 124]



N -- ' - [-- four -- (-- S --) - (3 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranyl sulfone) --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl-amino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (phenyl butyl) --] - three -- (-- S --) - (phenylmethyl) - a pyrrolidine - two - ON --;

C: [0083]

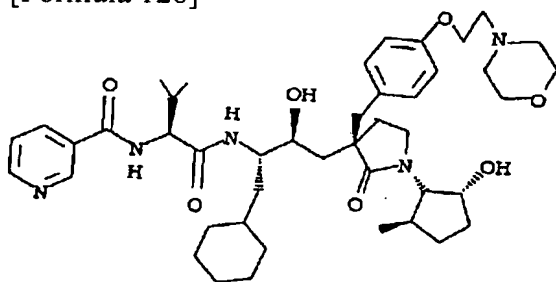
[Formula 125]



N -- ' - [(5S, 1'S) - (2-(methyl) ethyl-dihydrofuran -2 -(3H)- ON) -- IRU --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [(N-(3-PIRUJIRU carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) -- - phenylmethyl) - -- a pyrrolidine - two - ON --;

D: [0084]

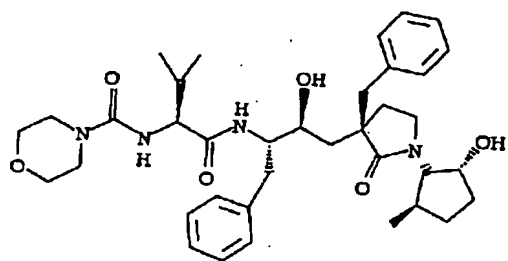
[Formula 126]



N -- ' - [-- one -- (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- R --) - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [(N-(3-pyridyl carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one - four -- - (cyclohexyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - 4-2-4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl) - a pyrrolidine - two - ON --;

E: [0085]

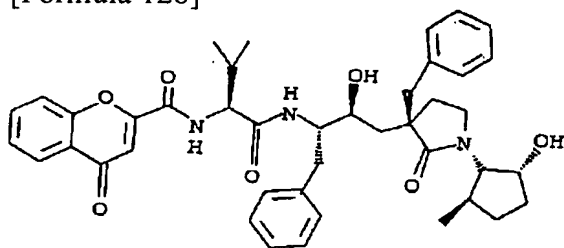
[Formula 127]



N -- ' - [-- one -- (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- R --) - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [(N-(4-morpholino carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - -- phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON --;

F: [0086]

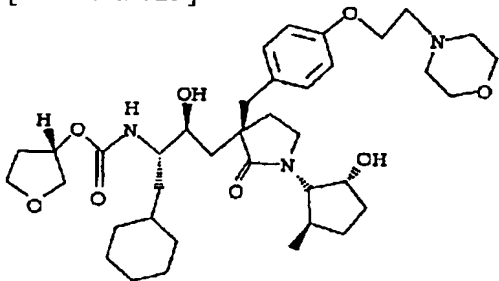
[Formula 128]



N -- ' - [-- one -- (-- R --) - hydroxy ones - three -- (-- R --) - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [(N-(4-oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one -- -- four -- -- -- phenyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON --;

G: [0087]

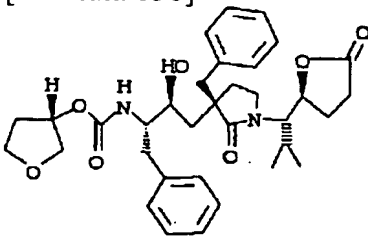
[Formula 129]



N -- ' - [-- one -- (-- R --) - hydroxy ones - three -- (-- R --) - methyl - two - cyclopentyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [-- N - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl) -- amino --] - two -- (-- S --) - -- hydroxy one - four - cyclohexyl -- butyl --] - three -- (-- S --) - 4-2-4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl) - a pyrrolidine - two - -- ON --;

H: [0088]

[Formula 130]



N'-[ (5S, 1'S)- () [ 2-] Ethyl-dihydrofuran-2- (Methyl) (-- three -- H --) - ON -- IRU --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - [-- N - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonyl) -- amino --] - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - (phenyl) -- butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON --; -- or -- physis -- a top -- approving -- having -- obtaining the -- a salt .

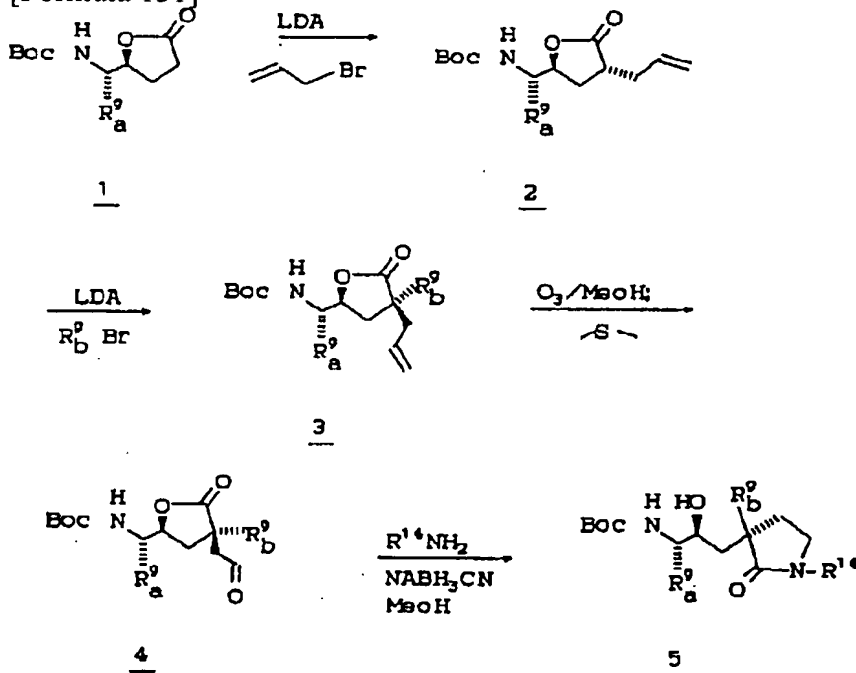
[0089] These are formed in the salt which may be permitted on the physis (it is the gestalt of the product of

fusibility or dispersibility to water or an oil) of the compound of Formula I from inorganic, an organic acid, or a base including the avirulent salt or quarternary ammonium salt of common use of these peptides. For the example of such an acid addition salt, acetate, adipate, alginate, An aspartic-acid salt, a benzoate, a benzenesulfonic acid salt, a bisulfate, Butyrate, citrate, a camphoric acid salt, a camphor sulfonate, cyclopentane propionate, Jig RUKON acid chloride, a dodecyl sulfate, an ethane-sulfonic-acid salt, a fumaric-acid salt, A GURUKO oenanthic acid salt, glycerophosphate, a hemi sulfate, an oenanthic acid salt, A hexanoic-acid salt, a hydrochloride, the hydrobromate, a hydroiodic-acid salt, a 2-hydroxy ethane-sulfonic-acid salt, A lactate, a maleate, a methansulfonic acid salt, 2-naphthalene sulfonate, A nicotinic-acid salt, an oxalate, the pamoate, a pectic-acid salt, persulfate, 3-phenyl propionate, a picrate, a pivalate salt, propionate, succinate, a tartrate, a thiocyanate, tosylate, and Woody Quan acid chloride are included. The salt with ammonium salt, an alkali-metal salt, for example, sodium, and potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example, calcium, and magnesium salt, a salt with an organic base, for example, a dicyclohexylamine salt, an N-methyl-D-glucamine and amino acid, for example, an arginine, a lysine, etc. is included in the base salt. moreover, the basic nitrogen content radical is included for a low-grade alkyl halogenide, for example, chlorination, bromination and a methyl iodide, ethyl, propyl and butyl; sulfuric-acid dialkyl, for example, a dimethyl sulfate, diethyl, dibutyl and Gia Mill; long-chain halide, for example, chlorination, bromination and iodation DESHIRU, lauryl, Millis Chill, stearyl; aralkyl halide, for example, a benzyl bromide, phenethyl, etc.

[0090] The HIV protease inhibitor of Formula I can be manufactured according to the peptide analog composition approach learned well from the amino acid of a constituent, or its analog. Generally, if G substituent is generated, the composite remainder will follow the principle of amide bonding by the liquid phase or the coupling approach of solid phase peptide synthesis. Addition and removal of one or more of a protective group are also a general approach.

[0091] Diagrammatic I [0092]

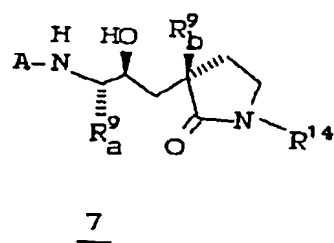
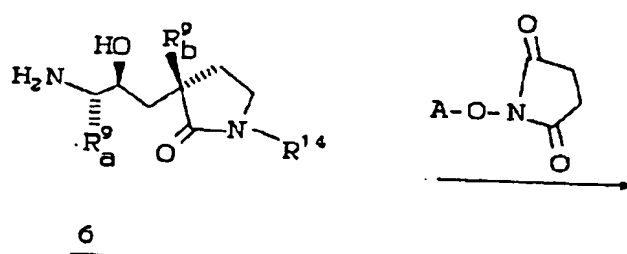
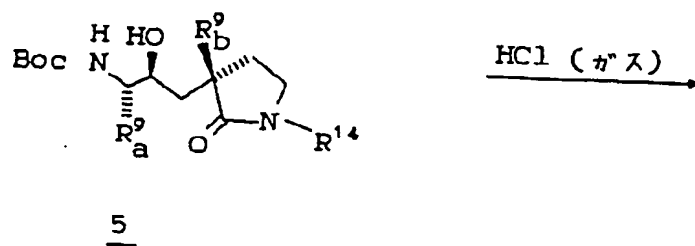
[Formula 131]



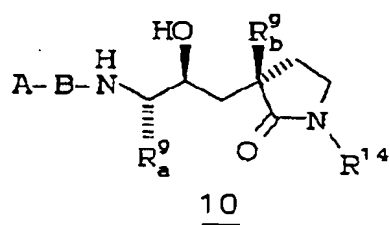
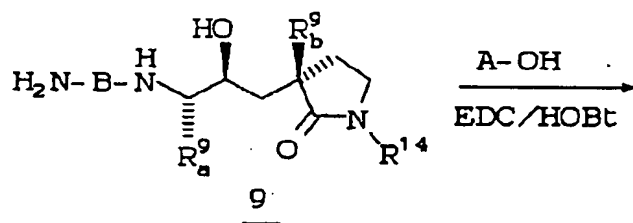
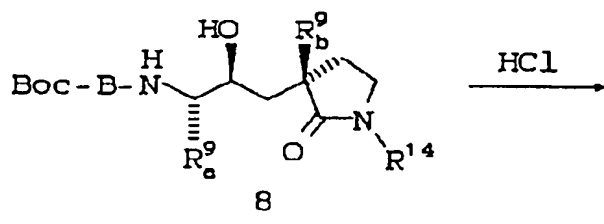
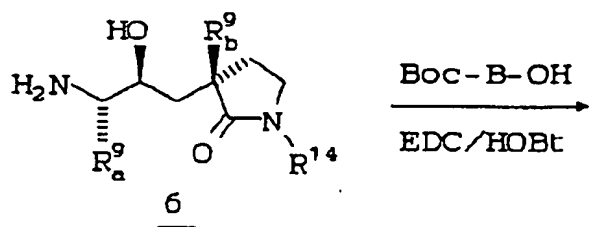
Although Graph I is explained about the compound of Table I, it is not limited to these.

[0093] Graph II [0094]

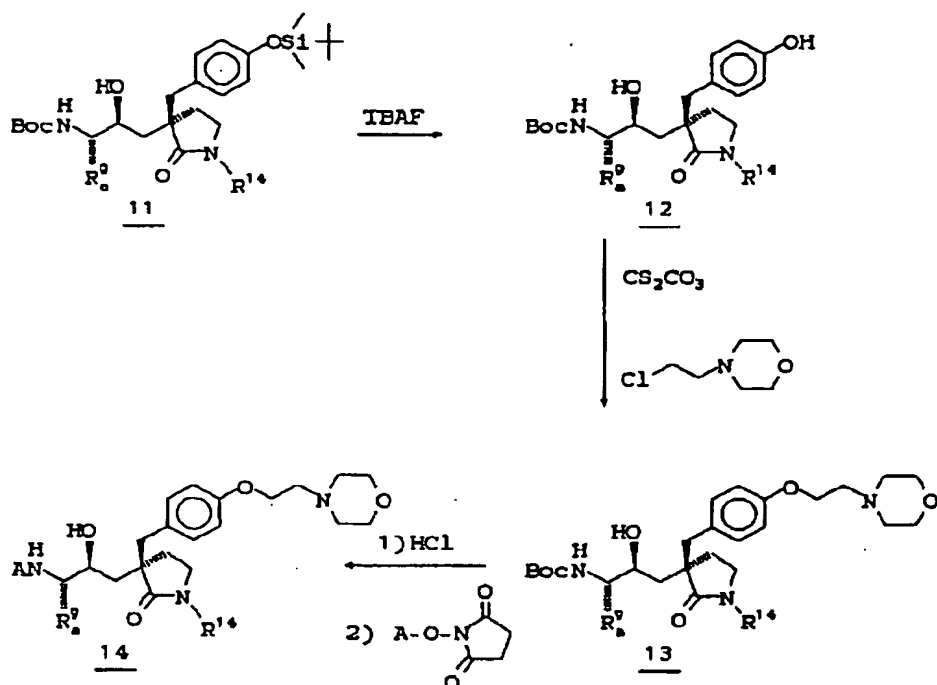
[Formula 132]



Although Graph II is explained about the compound of Table II, it is not limited to these.  
 [0095] Graph III [0096]  
 [Formula 133]



Although Graph III is explained about the compound of Table III, it is not limited to these.  
 [0097] Graph VI [0098]  
 [Formula 134]



Generally amide coupling used in order to form the compound of this invention is carried out by the carbodiimide method which uses a reagent like dicyclohexylcarbodiimide or N-ethyl, and an N'-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide. Although the synthetic path through an acid chloride, azide, a mixed acid anhydride, or activation ester is included in other approaches of forming an amide or peptide linkage, it is not limited to these. although liquid phase amide coupling is generally carried out -- instead classic MERIFIRUDO -- the solid phase composition by law can also be used.

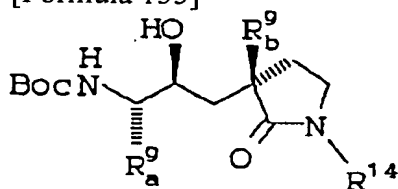
[0099] A part is determined according to coupling conditions with a part special [ selection of a protective group ] by the amino acid and peptide component which participate in a reaction. What is well known to this contractor, for example, an urethane protection substituent, for example, benzyloxycarbonyl, (carbobenzoyl), p-methoxy carbobenzoyl, p-nitro carbobenzoyl, t-butyloxy carbonyl, etc. are included in such an amino protective group usually used. In order for a carboxy end to protect alpha-amino group of the amino acid which undergoes a reaction, it is desirable to use t-butyloxy carbonyl (BOC). Since a BOC protective group is easily removed by the hydrogen chloride in ethyl acetate, an acid (TFA), for example, trifluoroacetic acid, or, use of BOC is desirable. [ \*\*\*\* / comparatively ]

[0100] The OH radical of Thr, Tyr or Ser, and its analog can be protected by the Bzl (benzyl) radical, and the Epsilon-amino group of Lys can be protected by the IPOC radical or 2-chloro benzyloxycarbonyl (2-Cl-CBZ) radical. Generally the processing or catalytic hydrogenation by HF is used for removal of IPOC or 2-Cl-CBZ.

[0101] The next table explains the example of the compound of Formula I concretely.

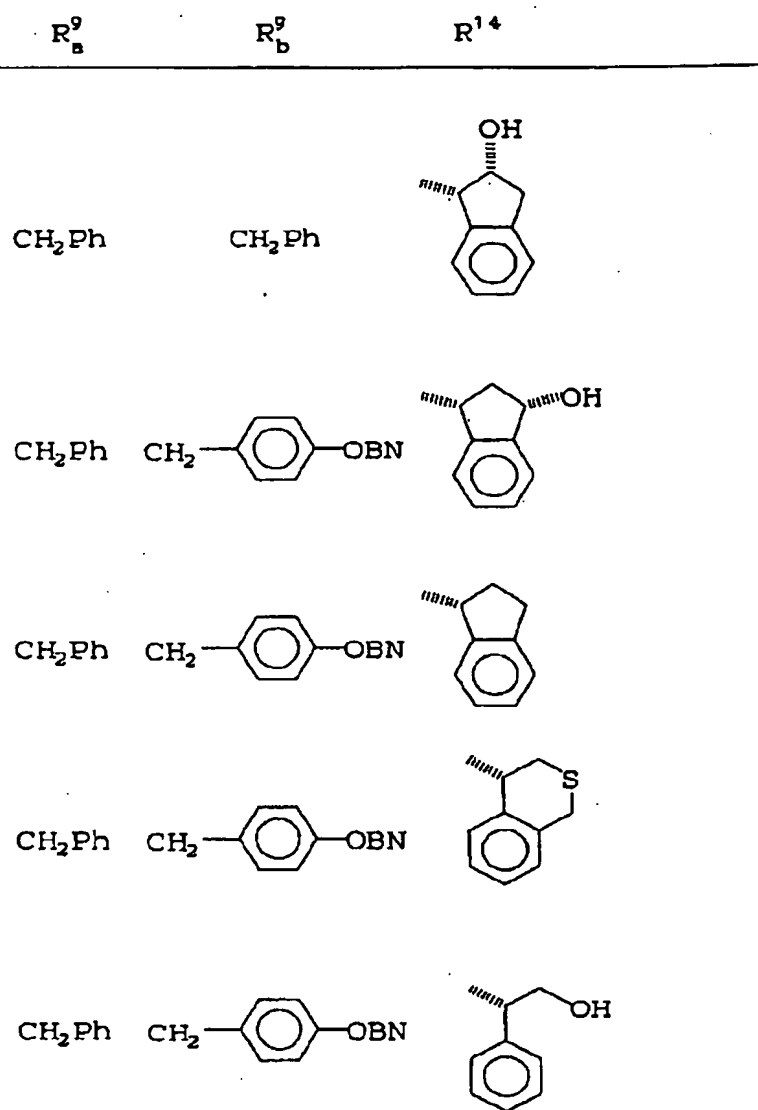
[0102] Table I [0103]

[Formula 135]



[0104]

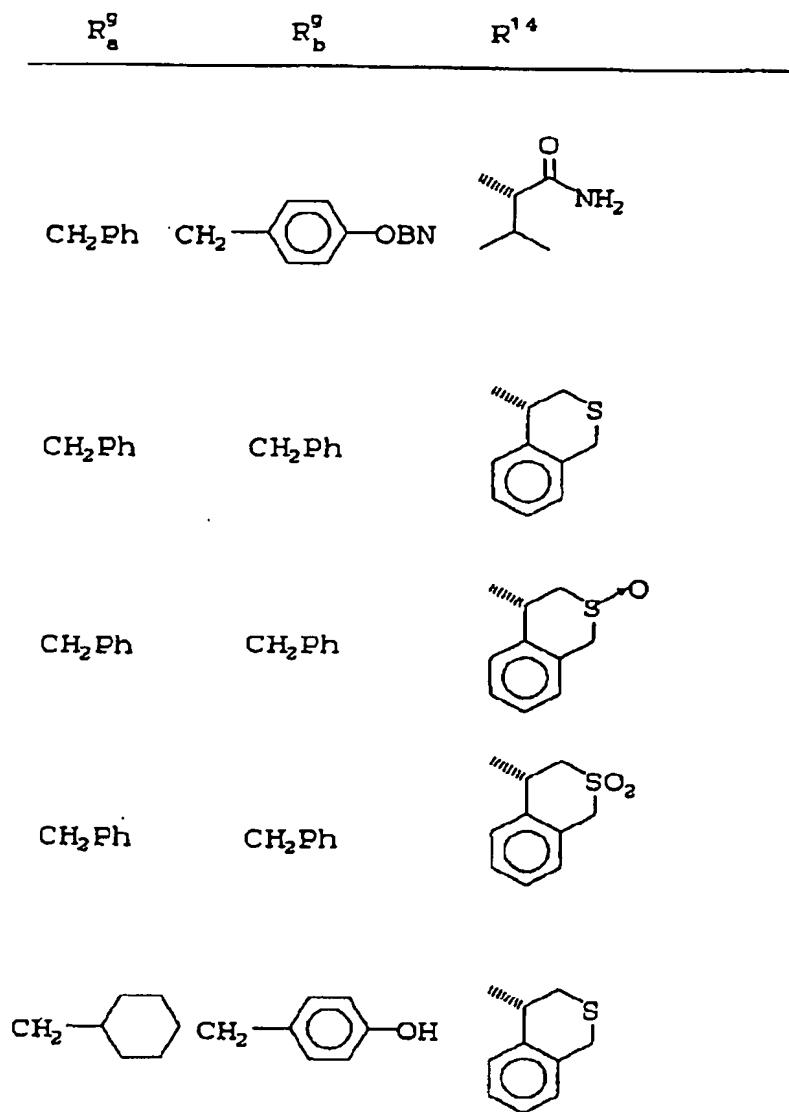
[Formula 136]



[0105]

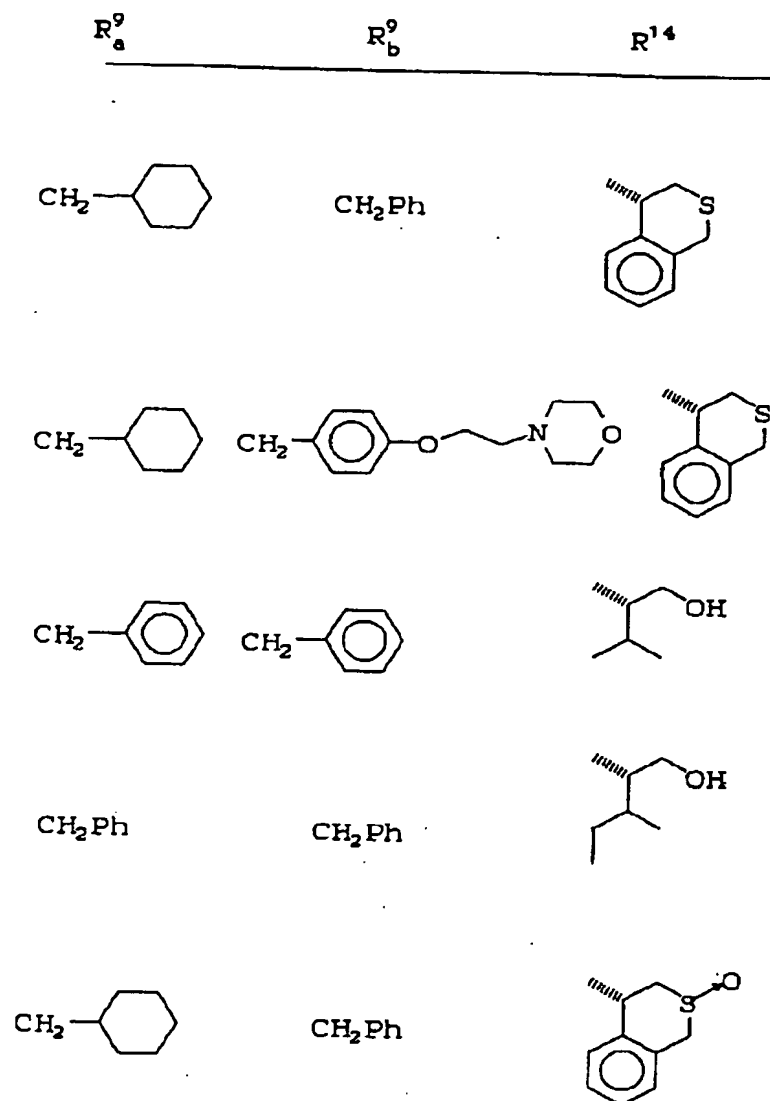
[Formula 137]



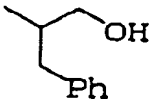
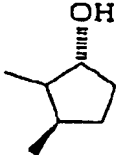


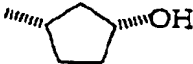


[0106]

[Formula 138]

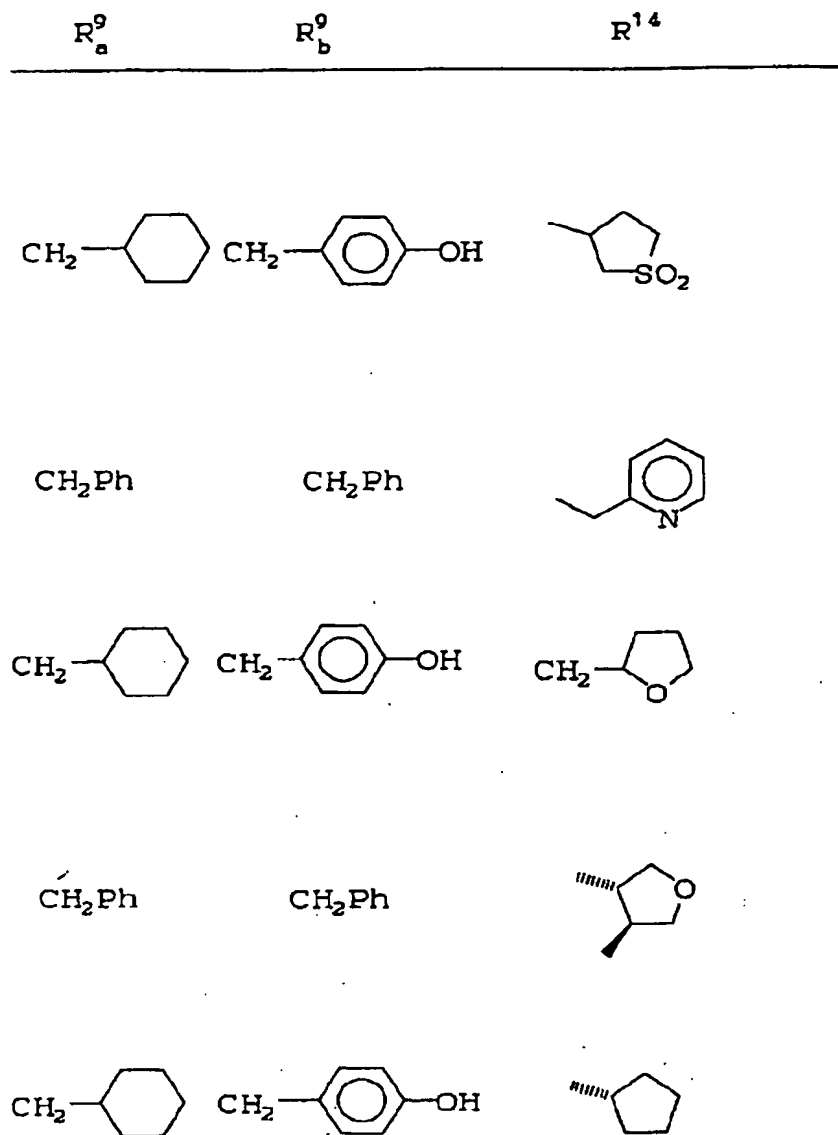


[0107]  
[Formula 139]

$R_a^9$	$R_b^9$	$R^{14}$
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	

[0108]

[Formula 140]

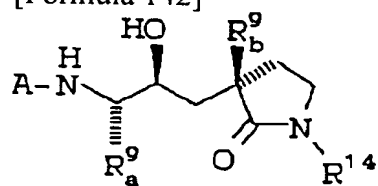


[0109]

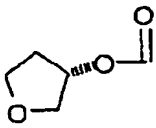
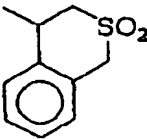
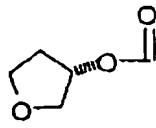
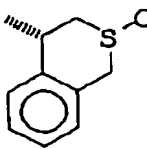
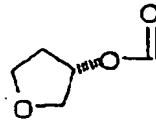
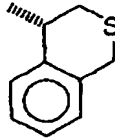
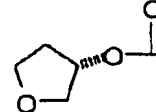
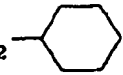
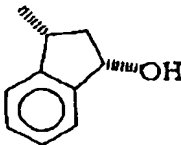
[Formula 141]

$R^9_a$	$R^9_b$	$R^{14}$
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
	$CH_2Ph$	

Table II [0110]  
[Formula 142]

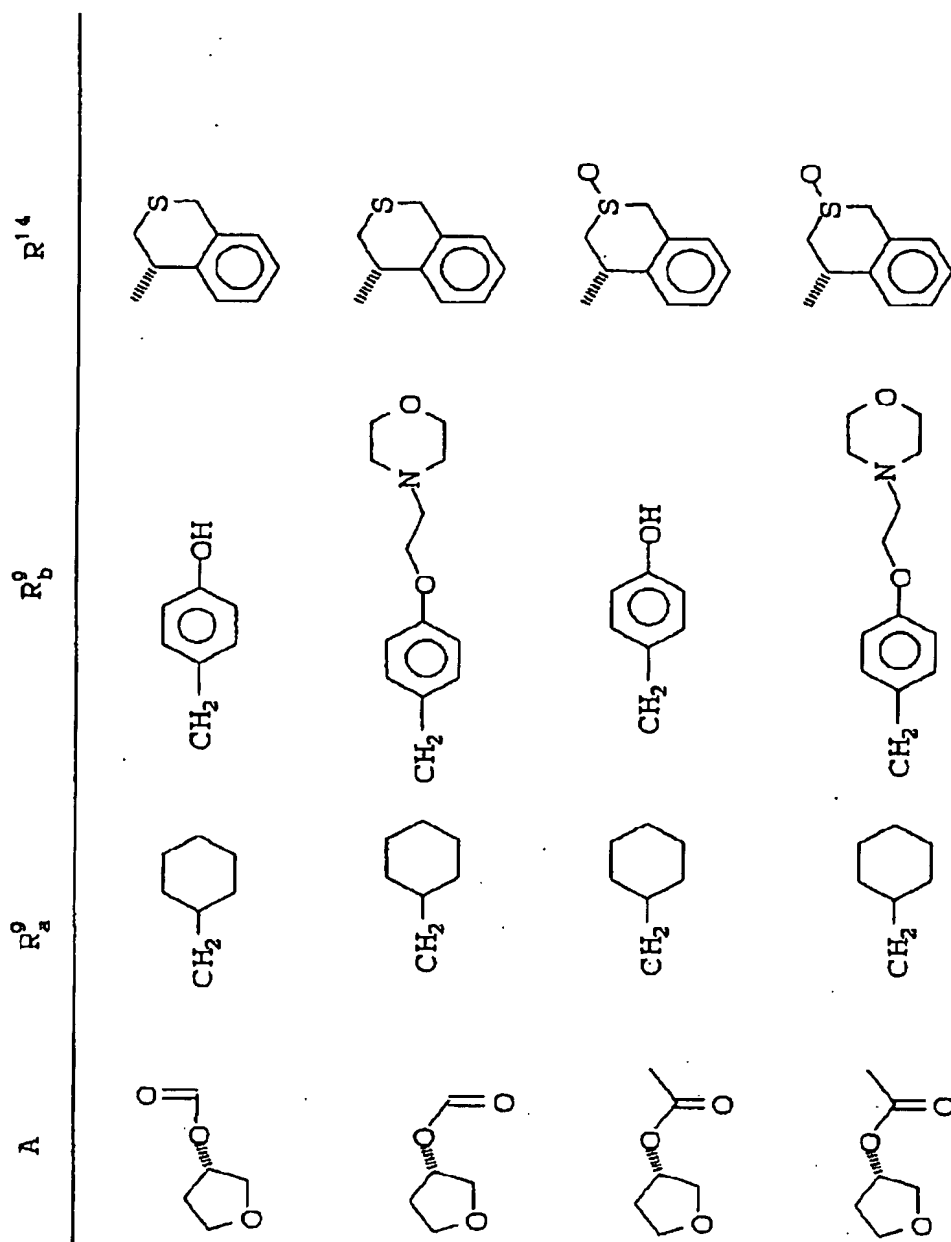


[0111]  
[Formula 143]

A	R <sub>a</sub> <sup>9</sup>	R <sub>b</sub> <sup>9</sup>	R <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>2</sub> Ph	

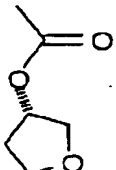
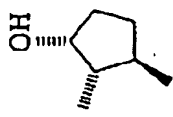
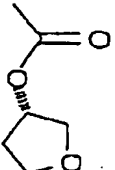

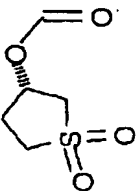
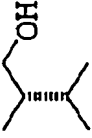


[0112]

[Formula 144]



[0113]

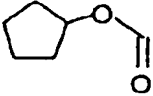
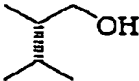
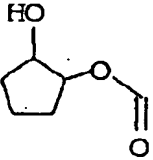
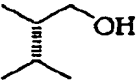
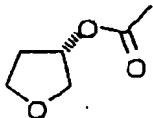
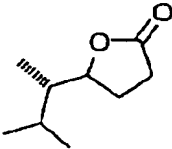
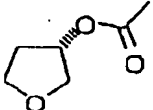
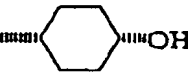
[Formula 145]

A	R <sub>a</sub> <sup>9</sup>	R <sub>b</sub> <sup>9</sup>	R <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	

[0114]


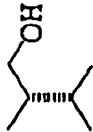
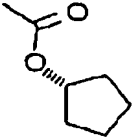
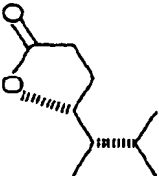
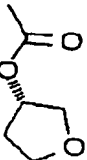


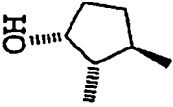



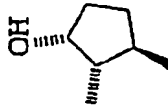
[Formula 146]



A	R <sub>a</sub> <sup>9</sup>	R <sub>b</sub> <sup>9</sup>	R <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	

[0115]

[Formula 147]

A	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> - 	 CH <sub>2</sub>	
	CH <sub>2</sub> - 	 CH <sub>2</sub>	

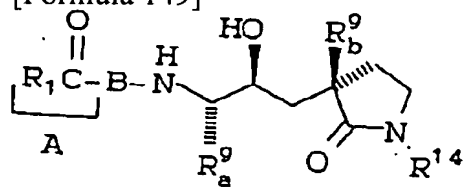
[0116]

[Formula 148]

$R^{14}$	$R_b^9$	$R_a^9$	A

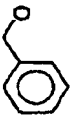
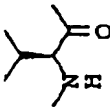
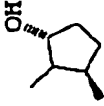

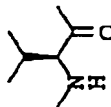
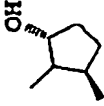
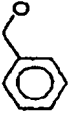
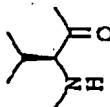


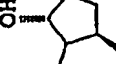

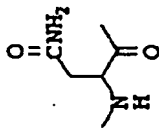


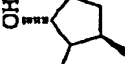

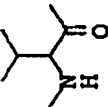


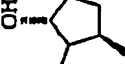
Table III [0117]

[Formula 149]



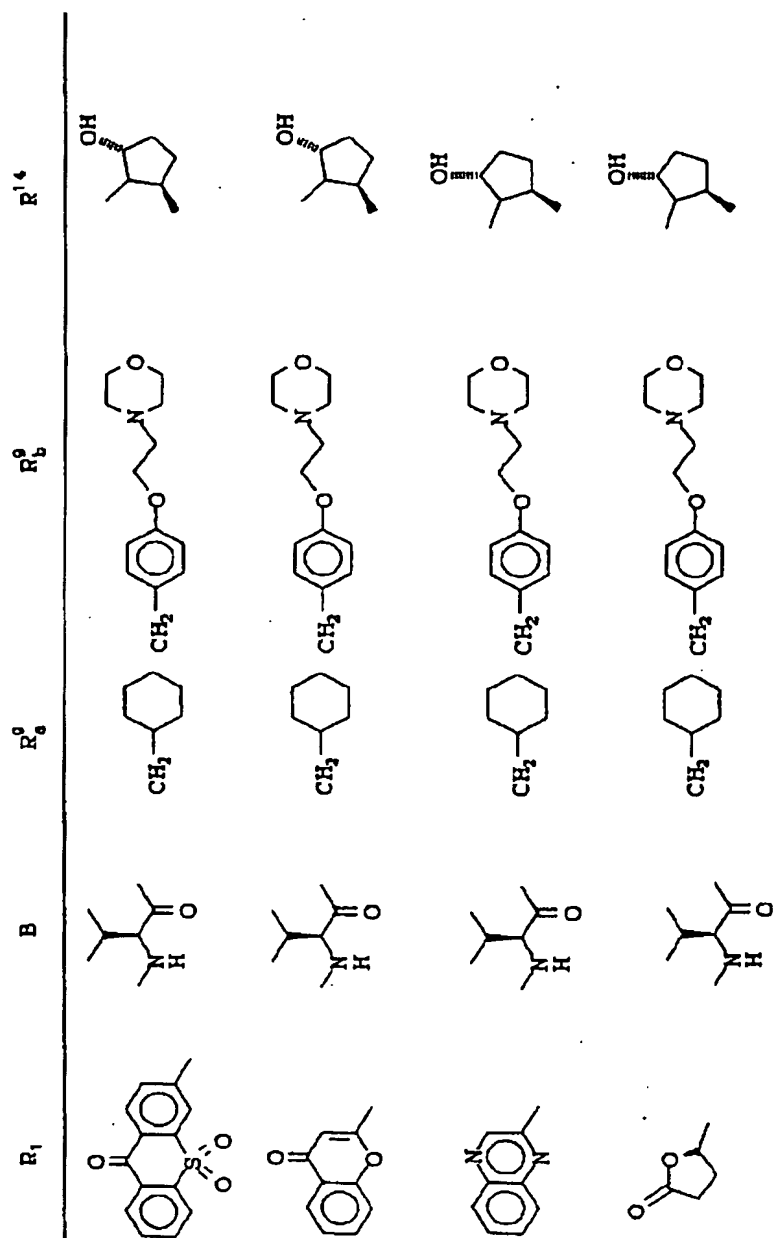
[0118]

[Formula 150]

$R_1$	B	$E_c^0$	$R_p^0$	$R^{1,4}$
		$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
		$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
				
				
				

[0119]

[Formula 151]



this invention compound is useful to the pathosis, for example, the therapy of AIDS, as a result of prevention or the therapy of infection by inhibition of a HIV protease, and the human immunodeficiency virus (HIV), and HIV infection. The therapy in the condition which is :symptom which is not limited to it although defined as including the following with prevention or the therapy of the therapy of AIDS, or HIV infection that there is the possibility or it is, and it actually touched the wide range HIV infection condition, i.e., AIDS, ARC (AIDS related syndrome), and HIV, which is not. For example, this invention compound is useful for the therapy of the HIV infection after there are transfusion, body fluid exchange, a bug bite, and misgiving having referred to [ stabbing with a needle accidentally or touching a patient's blood during an operation ] HIV.

[0120] In this invention, the compound which has an asymmetric center may exist as racemic modification, racemic mixture, and each diastereomer, and the compound of the mold of all isomers is contained in this invention.

[0121] By these purpose, this invention compound can be prescribed for the patient with taking orally and the unit administration gestalt containing parenteral (the injection in intramuscular and a sternum or the pouring-in method is included in subcutaneous injection and a vein), the support permitted as drugs without the toxicity of common use within inhalation spraying or the rectum, an assistant, and a vehicle.

[0122] Therefore, the cure and the constituent for a therapy of HIV infection and AIDS are also offered by this invention. It includes prescribing for the patient the drugs constituent which becomes the patient who

needs such a therapy from the salt permitted as this invention compound of drugs support and a therapy top effective dose, or its drugs in a therapy.

[0123] The suspension or the spray for tablet; noses which can administer these drugs constituents orally; a medicine can be prescribed for the patient in the form of the pharmaceutical preparation for injection, for example, the water-for-injection nature which sterilized, which sterilized, oily suspension, or a suppository.

[0124] When administering orally as suspension, these constituents are manufactured by the technique which the industry of a drugs formula is sufficient as and was known, and in order to give bulk, they can contain the microcrystalline cellulose, and a sweetening agent / flavor agent well-known [ as suspension ] in methyl cellulose and this industry as an alginic acid or sodium alginate, and an increment agent in viscosity. As a tablet emitted immediately, these constituents may contain the well-known microcrystalline cellulose, phosphoric-acid dicalcium, starch, magnesium stearate and a lactose and/or other excipients, a binder, an extending agent, disintegrator, a diluent, and lubricant in this industry.

[0125] When prescribing a medicine for the patient by the aerosol for noses, or inhalation, these constituents are manufactured by the technique which the industry of a drugs formula is sufficient as and is known, can use the absorption enhancers, the fluorocarbon and/or other solubilizing agents, or decentralization agent for raising well-known benzyl alcohol or other suitable preservatives, and a bioavailability in this industry, and can manufacture it as a brine solution.

[0126] The diluent which can be used for a parenteral application or a solvent without suitable toxicity, for example, a mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer, an isotonicity sodium chloride solution, a suitable dispersant or a wetting agent and suspension, for example, the mild non-volatile oil which sterilized, for example, synthetic Monod, or a G glyceride, and a fatty acid, for example, oleic acid, are used for the solution for injection, or suspension, and it can prescribe it by the well-known approach.

[0127] When carrying out intrarectal administration in the form of a suppository, although these constituents are solid-states in a suitable non-stimulative excipient, for example, ordinary temperature, it liquefies and/or dissolves within a rectum cavity, and they can mix and manufacture the cocoa butter, the synthetic glyceride ester or the polyethylene glycol which emits drugs, and drugs.

[0128] the therapy or prevention of the above-mentioned condition -- 0.02-the 5.0th, or the dosage level of 10.0g/day -- useful -- the amount of internal use -- this -- it becomes high two to 5 times. For example, HIV infection is effectively treated by prescribing the 10-50mg [ per weight of 1kg ] this invention compound for the patient 1 to 3 times per day. However, it changes with the concrete compound which may change a concrete dose and the count of administration to a specific patient, and is used, the metabolic turnover stability of the compound and the die length of an operation, age, weight, general health condition, sex, a meal, a medication method and administration time amount, an elimination rate, the combination of drugs, the severity of a special condition, and various factors including a treated patient.

[0129] This invention relates also to the combination of a HIV protease inhibition compound and a drug useful for one or more AIDS therapies.

[0130] For example, [source:Marketletter, November 30, 1987, pp 26-27 which the form of an anti-virus agent as shown in the following table, an immunomodulator, an antibiotic, a vaccine, or the derivative of those others can set this invention compound, and can prescribe it for the patient; GeneticEngineering News, January, 1988, \*\* Eight volumes, 23].

[0131]

[Table 2]

表<sup>1</sup>A. 抗ウィルス剤

<u>薬物名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
AL-721	Ethigen	ARC, PGL
BETASERON ( $\beta$ -インターフェロン)	Triton Biosciences	AIDS, ARC, KS
CARRISYN (ポリマンノアセテート)	Carrington Labs	ARC
CYTOVENE (ガンシクロビル)	Syntex	CMV
DDC (ジデオキシシチジン)	Hoffmann-La Roche	AIDS, ARC

<sup>1</sup> 略号: ADIS (後天性免疫不全症候群); ARC (AIDS関連症候群); CMV (サイトメガロウィルス、これは日和見感染を引き起こし、AIDS患者を失明させたり、死亡させる); HIV (人免疫不全ウィルス、以前はLAV、HTLV-IIIまたはARVとして知られていた); KS (カポシ肉腫); PCP (ニューモノシスチスカリニ肺炎、日和見感染); PGL (持続性全身性リンパ腺病変)。

[0132]

[Table 3]

<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
FOSCARNET (ホスホノギ酸三ナトリウム)	Astra AB	HIV 感染、CMV 網膜炎
HPA-23	Rhone-Poulenc Sante	HIV 感染
ORNIDYL (エフロルニチン)	Merrell Dow	PCP
PEPTIDE T (オクタペプチド配列)	Peninsula Labs	AIDS
RETICULOSE (ヌクレオホスホ蛋白質)	Advanced Viral Research	AIDS, ARC
RETROVIR advanced (ジドブジン ; AZT )	Burroughs Wellcome	AIDS、 ARC 小児ADIS、 KS、無症状HIV 、 重症ではないHIV 神経学的随伴症状
RIFABUTIN (アンサマイシン LM 427 )	Adria Labs	ARC
(トリメトレキセート)	Warner-Lambert	PCP
UA001	Ueno Fine Chem Industry	AIDS, ARC
VIRAZOLE (リバビリン)	Viratek/ICN	AIDS、ARC 、KS
WELLFERON ( $\alpha$ -インターフェロン)	Burroughs Wellcome	KS、HIV 、RETROVIRと複合
ZOVIRAX (アシクロビル)	Burroughs Wellcome	AIDS、ARC 、RETROVIRと複合

[0133]

[Table 4]



## B. 免疫調整剤

薬剤名	製造業者	適応症
ABPP	Upjohn	進行したAIDS
KS		
(プロピリミン)		
AMPLIGEN	DuPont	ARC、PGL
(ミスマッチRNA)	Hem Research	
(抗-ヒト $\alpha$ -インターフェロン抗体)	Advanced Biotherapy Concepts	AIDS、ARC、KS
コロニー刺激因子	Sandoz Genetics	AIDS、ARC、HIV、KS
(GM-CSF)	Institute	
CL246.738	American Cynamid	AIDS
(CL246.738)		
IMREG-1	Imreg	AIDS、ARC、PGL、KS
IMREG-2	Imreg	AIDS、ARC、PGL、KS
IMUTHIOL	Merieux Institute	AIDS、ARC
(ジエチルジチオカルバメート)		

[0134]

[Table 5]

薬剤名	製造業者	適応症
IL-2	Cetus	AIDS、KS
(インターロイキン-2)		
IL-2	Hoffmann-La Roche	AIDS、KS
(インターロイキン-2)	Immunex	
INTRON-A	Schering-Plough	KS
( $\alpha$ -インターフェロン)		
ISOPRINOSINE	Newport	ARC、PGL、HIV血清陽性患者
(イノシン プラノベックス)	Pharmaceuticals	
(メチオニン エンカファリン)	TNI	AIDS、ARC
	Pharmaceuticals	
MTP-PE	Ciba-Geigy	KS
(ムラミルトリペプチド)		
THYMOPENTIN (TP-5)	Ortho	HIV感染
(胸腺化合物)	Pharmaceuticals	
ROFERON	Hoffmann-La Roche	KS
( $\alpha$ -インターフェロン)		
(組換え体	Ortho	AIDS及びレトロウィルス治療
エリスロポイエチン)	Pharmaceuticals	に伴う重篤な貧血
TREXAN	DuPont	AIDS、ARC
(ナルトレキソン)		
TNF	Genentech	ARC、 $\gamma$ -インターフェロンと
(腫瘍壊死因子)		併用

[0135]

[Table 6]

C. 抗生物質

<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
PENTAM 300	LyphoMed	PCP
(ペンタミジン イセチオネート)		

D. Either various ADIS under vaccine current research and development or a HIV vaccine can be used for the therapy or prevention of a disease which has the same property caused by AIDS and HIV with this invention compound, its salt, or a derivative.

[0136] The range of concomitant use with this invention compound, an ADIS anti-virus agent, an immunomodulator and an antibiotic, or a vaccine is not limited to the above-mentioned table, and includes the combination of arbitration with the drugs constituent of useful arbitration in an AIDS therapy in principle.

[0137]

[Example]

The manufacture step A of example 1 iodation 4-(t-butyldimethylsilyl)-oxy--benzyl: Ethyl -4 -(t-butyldimethylsilyl)- It is anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  about oxy--benzoate ethyl 4-hydroxy benzoate 6.65g (40mm, 1Eq). In addition to the round bottom flask, it could be 0 degree C. Chlorination t-butyldimethylsilyl 6.63g (44 millimol, 1.1Eq) and IMIJIZORU 6.06g (89 millimol, 2.2Eq) were added to the reaction mixture at 0 degree C, and mixture was agitated at 0 degree C overnight. The reaction mixture was diluted with 20150ml of Et(s). The organic layer was washed with 10%HCl, saturation  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , and salt water. It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  When the strip was dehydrated, filtered and carried out, 11.41g of oils of light yellow was obtained.

[0138] Step B: Ethyl -4 -(t-butyldimethylsilyl)- The product (11.41g, 41 millimol, 1Eq) of the manufacture step A of oxy--benzyl alcohol and 2080ml of new Et(s) were put into the round bottom flask, and it could be -78 degrees C.  $\text{Et}_2\text{O}$  Inner 1M  $\text{LiAlH}_4$  62ml (6.2 millimol, 1.5Eq) was added, mixture was agitated for 30 minutes at -78 degrees C, and it considered as 0 degree C over 1 hour, it carried out sequential dropping of 2.35ml  $\text{H}_2\text{O}$  and 2.35ml 15%NaOH, and the 7.05ml  $\text{H}_2\text{O}$  at the reaction mixture, and the reaction was suspended. Precipitation of the obtained white was carried out the \*\* exception, and it washed by 400ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Concentration of  $\text{Et}_2\text{O}$  obtained 9.56g of oils of light yellow.

[0139] Step C: 4-(t-butyldimethylsilyl) - 300ml round bottom flask \*\*\*\*\* which the product (4.13g, 17.40mm, 1Eq) of the oxy--benzyl bromide step B was dissolved [ \*\*\*\*\* ] in new anhydrous 60ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , and carried out combustion desiccation. 10.75g [ of lithium bromides ] (8.66 millimol, 0.50Eq) and 2,4,6-collidine 275ml (20.78 millimol, 1.2Eq) was added at the room temperature. The reaction mixture was cooled at -78 degrees C, and 1.81ml  $\text{PBr}_3$  (19.05 millimol, 1.1Eq) was added to the flask through the syringe. The reactant was warmed at 0 degree C and it agitated under Ar for 2 hours. 60ml saturation  $\text{NaHCO}_3$  In addition, the reaction was suspended. The organic layer and the aquosity layer were separated and the aquosity layer was extracted by  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was doubled and it washed twice with salt water. It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  When the strip was dehydrated, filtered and carried out, 7.16g of non-refined products was obtained. The mark compound was obtained as a pure product by the chromatography which uses a hexane and ethyl acetate as an eluate.

[0140] Step D: 4-(t-butyldimethylsilyl)-oxy--benzyl -- Io -- the product (4.01g, 13.08mm, 1Eq) of the DAIDO step C was put into the round bottom flask equipped with the stirrer. Acetone 75ml was added to the reaction flask with 3.91g (26.08 millimol, 1.99Eq) of NaI. The reaction mixture was protected from light under Ar, and was agitated for two days. Next, the reaction mixture was diluted with acetone 35ml, insoluble matter was carried out the \*\* exception, and it washed with the acetone. When the acetone was condensed under the vacuum, the oily green solid-state was obtained. Residue is taken to 100ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , and they are  $\text{H}_2\text{O}$  and 10%NaHSO<sub>3</sub> about an organic layer. And it washed by  $\text{H}_2\text{O}$ . It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  When the strip was dehydrated, filtered and carried out, 4.12g of mark compounds was obtained as a product. This was saved under optical protection and within the freezer.

[0141] 2N [ of examples ] '- (4R, S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyran-3-yl)-3 (S) -[3 (S) -3 (S) - tetrahydrofuran-2-yl] oxy carbonyl amino -2 (S) - hydroxy-4-cyclohexyl-butyl]-3 (S) the manufacture step A:(R [ 3 ], 5S, 1'S)-3-allyl compound-5-[1-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2-cyclohexyl ethyl] dihydrofuran-2(3H)-ON stirrer of - (4-hydroxy-phenylmethyl) pyrrolidine-2-ON Anhydrous THF50ml was added to the round bottom flask which it had and which carried out combustion desiccation, and it could be -

78 degrees C. Diisopropylamine 4.73ml (33.73 millimol, 2.1Eq) is added to a flask through a syringe, and then it is 2.19M in a hexane. 15.03ml (32.90 millimol, 2.05Eq) of n-BuLi was added. - The lithium diisopropyl amide was generated at 78 degrees C for 2 hours.

[0142] In addition to the reaction mixture, the reaction mixture was agitated for (5S, 1'S)-5-[1-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2-cyclohexyl ethyl]-dihydrofuran-2(3H)-ON 5g in anhydrous THF35ml (16.05 millimol, 1Eq) over 30 minutes for 1 hour at -78 degree C. 1.457ml (16.85ml, 1.05Eq) of allyl bromides was added to the flask at -78 degree C, and the reaction mixture was warmed at -50 degrees C, and was agitated for 1 hour. Glacial acetic acid: H<sub>2</sub> O(1:1)10ml was added, the reaction was suspended, and it agitated under Ar overnight.

[0143] The reaction mixture was diluted with 250ml of Et<sub>2</sub> O, and the organic layer was washed with saturation NaHCO<sub>3</sub>, 10%HCl, saturation NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> O, and salt water. When the strip of the organic layer was dehydrated, filtered and carried out by MgSO<sub>4</sub>, 6.59g of non-refined products was obtained. When non-refined mixture was covered over the chromatography which uses hexane:ethyl acetate (85:15) as an eluate, the mark compound was obtained as a pure product.

[0144] Step B: (3R, 5S, 1'S) -3-allyl compound -(4-t-butyl-dimethylsilyl) (oxy)- Phenylmethyl -5 - (1-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino) (-2-cyclohexyl ethyl)- anhydrous THF30ml was added to the round bottom flask equipped with the dihydrofuran-2(3H)-ON stirrer which carried out combustion desiccation, and it could be -78 degrees C) In addition to the flask, 7.65ml (16.75 millimol, 2.05Eq) of BuLi was added for diisopropylamine 2.41ml (17.16 millimol, 2.1Eq) next through the syringe. - A half and a lithium diisopropyl amide were generated 1 hour at 78 degrees C.

[0145] In addition to the reaction mixture, the product (2.87g, 8.16mm, 1Eq) of step A was further agitated at -78 degrees C over 30 minutes for 1 hour by -78 degrees C.

[0146] The product (2.99g, 8.61 millimol, 1.06Eq) of an example 1 was added at -78 degrees C, next the reaction mixture was warmed at -50 degrees C, and it agitated at -50 degrees C for 1 hour. a flask -- glacial-acetic-acid: -- the yellow product was obtained, when H<sub>2</sub> O(1:1)10ml was added and the reaction was stopped. The reaction mixture was agitated under Ar overnight.

[0147] The reaction mixture was diluted with 200ml of Et<sub>2</sub> O, and the organic layer was washed with saturation NaHCO<sub>3</sub>, 10%HCl, saturation NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> O, and salt water. When the strip of the organic layer was dehydrated, filtered and carried out by MgSO<sub>4</sub>, 5.63g of non-refined products was obtained. When the non-refined product was applied to the chromatography which uses hexane:ethyl acetate (90:10) as an eluate, the mark compound was obtained as a pure product.

[0148] Step C: R [ 3 ], 5S, and (1'S)-3-ethanal-3- ( ) (4-t-butyl-dimethylsilyl) Oxy-phenylmethyl -5 -(1-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2-cyclohexyl ethyl)- Dihydrofuran-2(3H)-ON - In 78-degree C MeOH [ about 100ml ], the product of step B It is O<sub>3</sub> until a reaction mixture becomes a bright light blue in the churning solution containing (2.24g). (g) was added. Next, the reaction mixture was purged by Ar and it warmed to the room temperature. About 1ml methyl thioether was added and mixture was agitated overnight. After condensing under a vacuum, when the strip of the reaction mixture was carried out from toluene and the high vacuum was applied, the product was obtained as a yellow bubble.

[0149] Step D:N'- (4R, S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyran-3 (S) in the flask which carried out - [3(S)-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-cyclohexyl-butyl] -3(S)-[(t-butyl-dimethylsilyl) (oxy)- phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ON combustion desiccation The product (1.65g, 2.87 millimol, 1Eq) of step C, (4R, the S)-amino -3, 4-dihydro-1H-2-benzothiopyran (0.52g) 3.16 millimols, 1.1Eq, MeOH, and the 4A molecular sieve that destroys and carried out the oven drying were added. The reactant was agitated for 30 minutes under Ar, hydrogenation cyano boron sodium 0.27g (4.31 millimol, 1.5Eq) was added to the reaction mixture, and then four drops of glacial acetic acids were added. Mixture was agitated at the room temperature under Ar overnight. 1N 18ml of HCl was added to mixture and churning was continued for about 2 hours. Mixture was filtered and white precipitation was washed with ethyl acetate. The aquosity layer and the organic layer were separated and ethyl acetate extracted the aquosity layer. An ethyl-acetate layer is doubled and it is MgSO<sub>4</sub>. When dehydrated, filtered and condensed, the brown non-refined product was obtained. When the non-refined matter was covered over the chromatography, the oil of light yellow was obtained as a product.

[0150] Step E:N'- (4R, S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyran-3 (S) -[3 (S) Product of -(3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-cyclohexyl-butyl]-3(S)-(4-(t-butyl-dimethylsilyloxy) phenylmethyl) pyrrolidine-2-ounce tetraethylpyrophosphate D (1.83 millimol) It is 15ml CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> under Ar about 1Eq. It dissolved and cooled at 0 degree C. 3ml of trifluoroacetic acid was added. The reaction mixture was warmed to the room temperature and it agitated under Ar overnight. When mixture was

condensed under the vacuum, brown residue was obtained, this was taken to 100ml of ethyl acetate, and then it washed with saturation  $\text{NaHCO}_3$  and salt water. It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  When dehydrated, filtered and condensed, 1.03g of brown oils was obtained. Sequential, 3(S)-tetrahydrofuranyl Succin IMIJIRU carbonate (0.44g, 1.91 millimol, 1.16Eq), and 20ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  It mixed and agitated at the room temperature under Ar. Triethylamine 344microl (0.25g, 2.48 millimol, 1.5Eq) was added, and the reaction was continued for two days under Ar. It is 100ml  $\text{CHCl}_3$  about a reaction mixture. It dilutes and is saturation  $\text{NaHCO}_3$  about an organic layer. And it washed with salt water. It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  It dehydrated, filtered and condensed, and when the high vacuum was applied, the solid-state carried out lightly was obtained. The mark compound was obtained when the non-refined matter was covered over the chromatography which uses hexane:ethyl acetate (5:1) as an eluate.

[0151] Step F:N'- (4R, S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranlyl)-3 (S) -[3 (S) - () [ 3] (S) - tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino -2 (S) - hydroxy-4-cyclohexyl-butyl]-3(S) -(4-hydroxy phenylmethyl)- 5.00ml (5.00 millimol) of 1.0M fluoride [ tetrabutylammonium ] solutions under pyrrolidine-2-ON THF 5Eq was added to the flask containing 0.74g (1.00 millimol, 1Eq) of products of step E. After agitating mixture under Ar overnight, the reactant was condensed under the vacuum, and it took to 100ml of ethyl acetate, and then washed 10% with HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , saturation  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , and salt water. It is an organic layer  $\text{MgSO}_4$  When dehydrated, filtered and condensed, it was obtained 0.73g of products of non-refined dark brown. When the non-refined product was applied to the chromatography which uses isopropyl alcohol: $\text{CHCl}_3$  (3:97) as an eluate, the mark compound was obtained as a solid-state of the shape of a white bubble.

[0152] 3N [ of examples ] '- (4S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranlyl)-3 (S) -[3 (S) - () [ 3] (S) -- the manufacture step A:chloro ethyl morpholine of - tetrahydrofuranyl oxy-carbonyl-amino-2(S)-hydroxy-4-cyclohexyl-butyl]-3(S)-(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)-pyrrolidine-2-ON --  $\text{K}_2\text{CO}_3$  which carried out free base one half saturation The chloro ethyl morpholine hydrochloride (40g,  $\text{FW}=186.08$ ) was dissolved in 280ml of solutions. Hexane 250ml was added to the flask and mixture was agitated. The hexane layer was separated and removed and the remaining aquosity layers were extracted by the hexane. A hexane washings is doubled, and it washes with salt water, and is  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . When the strip was dehydrated, filtered and carried out, 24.11g of free bases was obtained as a liquid.

[0153] Step B:N'- (4S)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzothio pyranlyl)-3 (S) -[3 (S) - () [ 3] (S) - tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino -2 (S) - hydroxy-4-cyclohexyl-butyl]-3(S) -(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)- 0.49g (0.78 millimol, 1Eq) of products of the pyrrolidine-2-ON example 2 was dissolved in 1,4-dioxane 8ml. The chloro ethyl morpholine of the amount which is a pipet was added using 1,4-dioxane 3ml.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  2.54g (7.8 millimol, 10Eq) was added for (s) to the flask with 1,4-dioxane 5ml. The reaction mixture was heated at 80 degrees C under Ar gas for 3 hours, agitating violently. Next, mixture was cooled and filtered to the room temperature and it condensed under the vacuum. The high vacuum was applied to the non-refined product overnight. The product was obtained when the non-refined product was applied to the chromatography (isopropyl alcohol:  $\text{CHCl}_3$  and (5:95)  $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  (5:95) 2 times).

[0154] Calculated value of  $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_7$  S: C, 64.27 ; H, 7.48;N, 5.44.

[0155] Measured value: C, 64.33 ; H, 7.36;N, 5.60.

[0156] 4N [ of examples ] '-[(4S), (2RS)- ]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl] -3(S)- (3 4-dihydro-1H-2-benzooxo-thio pyranlyl) At the manufacture room temperature of (4-hydroxy phenylmethyl)-pyrrolidine-2-ON 364mg  $\text{NaIO}_4$  and (1.7 millimol, 10Eq) 10ml  $\text{H}_2\text{O}$  were added to the churning solution which contains the product (105mg, 0.17 millimol, 1Eq) of an example 2 in 11ml  $\text{MeOH}$ . When the reactant was agitated for 1 hour and having been condensed under the vacuum, the slurry of a yellowish-white color was obtained. Next, the reaction mixture was dissolved in ethyl acetate, and the aquosity layer was separated and removed. It is an ethyl-acetate layer  $\text{MgSO}_4$  When the strip was dehydrated, filtered and carried out, 150mg of non-refined products was obtained. The refined product was obtained, when the non-refined product was applied to the chromatography which uses  $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  (5:95) as an eluate and then was ground by  $\text{Et}_2\text{O}$ .

[0157] Calculated value about  $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$  S: C, 63.83 ; H, 7.38;N, 4.25.

[0158] Measured value: C, 63.84 ; H, 7.11;N, 4.35.

[0159] 5N [ of examples ] '- (4S), (2RS)- (3 and 4-dihydro-1H-2-benzooxo-pyranlyl)-3 (S) -[3 (S) -- the product of the manufacture example 3 of -(3(S)-tetrahydrofuranyl oxy carbonyl amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)-butyl]-3(S)-(4-(2-(4-morpholino) ethoxy) phenyl) (methyl)-pyrrolidine-2-ON A mark compound will be obtained if it oxidizes in the procedure of an example 4.

[0160] Calculated value about  $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8$  S: C, 59.38 ; H, 6.89;N, 4.97.

[0161] Measured value: C, 59.01 ; H, 6.72;N, 5.36.

[0162] 6N [ of examples ] '-[ (5S, 1'S)- () [ 2-] (Methyl) ethyl - dihydrofuran - two - (3H) - ON -- IRU --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1'-dimethylethoxy carbonylamino) - three -- (-- S --) - hydroxy ones - four - phenyl - butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON -- manufacture -- lactone -- (5S, 1'S)-5 - (1'-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2 -(methyl)- propyl-dihydrofuran -2 - (3H)- ON (0.059g)) 0.23 millimols were dissolved in 10ml of ethyl acetate, and it put into the 20ml round bottom flask containing a magnetic rabble. It is N2, agitating and cooling at 0 degree C using an ice bath. It let the gas stream pass in the solution. Next, maintaining temperature at 5 degrees C or less, bubbling of the HCl gas was carried out until it was saturated. Churning was continued for 10 minutes. When a solvent is removed under reduced pressure, white powder is obtained, it is remelted to 10ml MeOH, and it is N2. It set under the ambient atmosphere. since one drop of glacial acetic acid is added to this churning mixture and a 4A molecular sieve is added --R [ 3 ], 5S, and (1'S)-3-ethanal-3-phenylmethyl-5- (1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-phenylethyl-dihydrofuran-2(3H)-ON was added.) Churning was continued for 10 minutes, then NaCNBH3 (0.1g, 0.23 millimol) was added, and, subsequently it agitated for 18 hours. The reaction was suspended 10 10ml% using the citric-acid solution, and it agitated for 30 minutes. Next, mixture was diluted with water and it was eluted with 3x20ml ethyl acetate. An organic layer is doubled and they are water and saturation Na2 CO3. It washed with a water solution and salt water. It is Na2 SO4 next about this solution. It dehydrated and filtered and the solvent was removed. When the non-refined resultant was covered over the thin-layer chromatography for separation (5%MeOH/CH2 Cl2), 0.023g (0.04 millimol, 17%) of mark compounds was obtained. M. P.=78-80 degree C.

[0163] 7N [ of examples ] '-[ (5S, 1'S)- () [ 2-] (Methyl) - propyl-dihydrofuran-2- (3H)-on-IRU]-3(S)-[3 (S) - (3(S)-(tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl] product of the manufacture example 6 of -3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON (0.019g)) 0.033 millimols are dissolved in 10ml of ethyl acetate, and it is N2. It cooled at 0 degree C by flowing down. The amine-HCl salt was obtained, when the solution was processed by HCl gas and finished as mentioned above. This salt was dissolved in CH2 Cl2 10ml, triethylamine (0.0066g, 0.0092ml, 0.066 millimol) was added there, and then 3-(S)-tetrahydrofuranyl Succin IMIJIRU carbonate (0.008g, 0.033 millimol) was added. A reactant is agitated for 4 hours, and it flows into 10ml of citric-acid solutions 10%, and is CH2 Cl2. It extracted. An organic layer is doubled and they are a citric acid, water, and saturation Na2 CO3. It washed with a water solution and salt water. Next, it is Na2 SO4 about a solution. It dehydrated and filtered and the solvent was removed. When the thin-layer chromatography for separation (5%MeOH/CH2 Cl2) refined, 0.016g (0.026 millimol, 82%) of mark compounds was obtained.

[0164] Melting point = 72-74 degrees C.

[0165] An example 8 (5R, 1'S)-5- () [ 1'-] () (1 and 1'-dimethylethoxy carbonylamino)-2- (Methyl) - propyl-dihydrofuran -2 -(3H)- Manufacture (5S, 1'S)-5-(1'-(1 and 1'-dimethylethoxy-carbonyl) amino)-2 of ON - (methyl)- Propyl-dihydrofuran -2 [ -(3H)- ON 0.03g and 0.12 millimol ] A magnetic rabble and N2 It put into the 25ml round bottom flask possessing an adapter, and dissolved in methanol 5ml. The solution was cooled at -78 degrees C by dry ice / acetone bath. Dimethylamine gas was blown into the reaction container and the whole quantity was made into twice. The stopper of a container was fastened and the reaction mixture was agitated for 18 hours. Next, when the solvent was removed, alcohol, N, and N-dimethyl-4(S)-hydroxy-5(S)-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonylamino)-6-methylheptane amide 0.036g (0.12 millimol) were obtained, and this was used, without refining further.

[0166] Next, it is this alcohol N2 It dissolved in 0.2ml anhydrous pyridine in the 1ml round bottom flask possessing the rabble of an adapter and a magnet. Chlorination methane sulfonyl 0.016g (0.011ml, 0.14 millimol) was added to this, and mixture was agitated at the room temperature for 48 hours. Next, the pyridine was removed under the vacuum and dark-colored residue was distributed by the citric acid 10% with ethyl acetate. The layer was separated and ethyl acetate extracted the aquosity layer. An organic layer is doubled and they are 10% citric acid, water, and saturation Na2 CO3. It washed with a water solution and salt water. Next, it is Na2 SO4 about a solution. When it dehydrated and filtered and the solvent was removed, 0.013g (0.051mmol, 42%) of mark compounds was obtained.

[0167] 9N [ of examples ] '-[ (5R, 1'S)- () [ 2-] (Methyl) - propyl-dihydrofuran-2- (-- three -- H --) - ON -- IRU --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy ones - four - phenyl - butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON -- manufacture -- an example -- eight -- a product -- 5ml of ethyl acetate -- dissolving -- When it processes by HCl gas as mentioned above, an amine is obtained and it is this A magnetic rabble and N2 It dissolved in 2mlMeOH(s) in the 5ml round bottom flask possessing an adapter. an aldehyde,R [ 3 ], 5S, and (1'S)-3-

ethanal-3-phenylmethyl-5-(1-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI) carbonylamino)-2-phenylethyl-dihydrofuran-2-(3H)-ON (0.021g, 0.05 millimol), one drop of glacial acetic acid, and some 4A molecular sieves were added to this mixture. The reactant was agitated for 2 hours. Next, NaCNBH<sub>3</sub> (g [ 0.0032 ], 0.055 millimol) was added, and the reactant was agitated for further 18 hours. Like a publication of a reactant in the example 8, it finished, and when the obtained product was applied to the thin-layer chromatography for separation, 0.009g (0.016 millimol, 32%) of mark compounds was obtained.

[0168] Example 10N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[3 (S) - () [ 3 ] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino -2 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (S) Manufacture step 1:(R [ 3 ], 5S, 1'S)-3-allyl compound-phenylmethyl -5 of - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON -(1-(1 and 1'-dimethylethoxy-carbonyl) (amino)-2-phenylethyl)- Dihydrofuran -2 Diisopropylamine (7.28ml, 52 millimol) and THF (15ml) distilled newly were mixed under Ar ambient atmosphere in 500ml 3 neck round bottom flask equipped with the (3H)-ON digital temperature indicator which carried out combustion desiccation. The solution was cooled at -78 degrees C, and n-butyl lithium (2.5M, 20.4ml, 51 millimol) was put into the flask by the syringe. while warming uneven mixture at 0 degree C, cooling a solution at -78 degrees C again at this time and maintaining temperature at -65 degrees C or less -- theR [ 3 ], 5S, and (1'S)-3-allyl compound-5-(1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-phenylethyl)-dihydrofuran-2(3H)-ON in THF15ml -- two forks -- it added through the needle. It cooled at -45 degrees C for 1 hour at eye half temperature, and then the yellow solution was again cooled at -78 degrees C. The benzyl bromide (5.8ml, 48.6 millimol) was dropped maintaining temperature at -78 degrees C. The reactant was agitated at -78 degrees C until it was shown that starting material does not exist by 1 hour, half, or TLC (25% ethyl acetate / hexane). The citric-acid water solution (10%, 20ml) was added, and mixture was agitated for 15 minutes at the room temperature. 100ml ethyl acetate was filled with mixture, and the layer was separated. The aqueosity layer was washed with 20ml ethyl acetate. An organic layer is doubled, and it washes with H<sub>2</sub>O (20ml), saturation NaHCO<sub>3</sub> (20ml), and salt water, and is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. Ethyl acetate (20ml) extracted the aqueosity layer again, and the organic layer was doubled. When the solvent was evaporated, the oil of viscous yellow was obtained, and when applied to the chromatography by 20% ethyl acetate / hexane, 7.5g (72% of yield) of pure products was obtained.

[0169] Step 2: (3R, 5S, 1'S) -3-ethanal-3-phenylmethyl -5 -(1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-phenylethyl)- The lactone (2.899g, 6.85 millimol) from the dihydrofuran-2(3H)-ounce tetraethylpyrophosphate 1 was dissolved in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ml [ 100 ], 4:1). A solution is cooled at -78 degrees C, and bubbling of the ozone was carried out into the solution until \*\*\*\*\* continued for 10 minutes. After purging the superfluous ozone of a flask, 4ml of methyls thioether was added, and the reactant was warmed to the room temperature and agitated for 48 hours. A solvent is evaporated and they are 10% acetone / CHCl<sub>3</sub> about residue. When the inner chromatography was applied to 2 times, 1.95g (65% of yield) of desired aldehydes was obtained.

[0170] Step 3:N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[3 (S) - (1 and 1'-dimethylethoxy carbonylamino)-3 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (S) -(R [ 3 ], 5S, 1'S) 3-ethanal-3-phenylmethyl -5 manufactured at the - phenylmethyl pyrrolidine-2-ON above-mentioned step 2 -(1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-phenylethyl)- Dihydrofuran -2 (3H)-ON (1.388g, 3.18 millimol) was dissolved in MeOH (20ml). The S(+)-2-amino-3-methyl-1-butanol (0.4276g, 3.65 millimol) which dissolved in activated 3A molecular sieve (powder) and activated MeOH (5ml) was added to mixture, and the imine was made to form at a room temperature for 2 hours. NaCNBH<sub>3</sub> (g [ 0.319 ], 5.08 millimol) was added to the flask, and then 1ml of glacial acetic acids was added. The reaction was advanced under the argon overnight. A citric acid is added 10% and it is superfluous NaCNBH<sub>3</sub>. It removed and the obtained slurry was agitated for 2 hours. MeOH was evaporated, the residue which remained was taken to ethyl acetate, and it washed by salt water (40ml) and 10% citric acid (30ml). Ethyl acetate (6x100ml) extracted the aqueosity layer. An organic layer is doubled and it is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated, filtered and condensed. It is residue 5%MeOH/CHCl<sub>3</sub> When flash chromatography refined, 0.819g (49% of yield) of request products was obtained. The melting point of 165-167 degrees C.

[0171] C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> about -- calculated-value: (524.7067) -- :C70.96 ; H, 8.45;N, and 5.34.

[0172] Measured value: C, 70.81 ; H, 8.40;N, 5.27.

[0173] Step 4:N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3(S)-[-- 3(S)-(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)- 2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl --] - the product (84mg) of the 3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON above-mentioned step 3 It is 3ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> about 0.16 millimols. It dissolved and cooled at 0 degree C. Trifluoroacetic acid (1.23ml, 16 millimol) was added, and the reactant was agitated for 45 minutes. At this time, it became clear from TLC that starting material did not exist. A solvent is evaporated

and it is 1ml CHCl<sub>3</sub> about oily residue. It dissolved and azeotropy was carried out with toluene (20ml). Residue was dissolved in 1ml of dehydrated ethanol, azeotropy was carried out with toluene (5ml), and it dehydrated under the vacuum.

[0174] The TFA salt was dissolved in CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (3ml) with 3(S)-tetrahydrofuran Succin IMIJIRU carbonate (40.4mg, 0.176 millimol). In addition, the reaction was advanced for triethylamine (0.027ml, 0.192 millimol) to the room temperature with slight tepidness overnight through the syringe. The solvent was removed and flash chromatography (12% acetone / CHCl<sub>3</sub>) refined residue. When the product was made to \*\*\*\*\* from ethyl acetate/hexane and was refined further, 44mg of request products was obtained.

[0175] The melting point of 136-137 degrees C.

[0176] Example 11N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[3 (S) - () [ 4] (RS) - benzyloxy - 3 (RS) - tetrahydro hula NOKISHI-carbonylamino -2 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (S) To the manufacture step 1:4(RS)-benzyloxy-3(RS)-tetrahydrofuran Succin IMIJIRU 500ml round bottom flask of - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON, 3, a 4-dihydroxy-tetrahydrofuran (18.73g, 180 millimol), A benzaldehyde (20ml), p-toluenesulfonic acid (0.5g), and toluene (200ml) were put in. The flask was equipped with Dean Stark equipment and a reflux capacitor, and it heated for 4 hours until water was no longer brought together in the Dean Stark trap. The reactant was cooled to the room temperature and it washed in Na(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub> O and Saturation NaCl. After dehydrating and removing volatile matter, it was used for the following step, without refining the oil of the yellow which remained. CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> which cooled the oil of the yellow obtained above at -78 degrees C in the 500ml round bottom flask It dissolved and processed one by one by TiCl<sub>4</sub> and (180ml and 1M solution CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>) the triethyl silane (27ml). The reactant was agitated at the temperature for 1 hour, and next, it warmed at 0 degree C over 1 hour, and agitated for further 2 hours. Ice-cooled saturation NaHCO<sub>3</sub> It poured and the reaction was suspended. A layer is separated and it is an organic layer MgSO<sub>4</sub> It dehydrated. By CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (2x200ml), the aquosity layer was extracted again and doubled, and it washed by NaCl and doubled with the first organic extract. The colorless oil was obtained when the flash plate LC refined the product. The 4(RS)-benzyloxy-3(RS)-hydroxy tetrahydrofuran (2.88g) was dissolved in CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (20ml), and it cooled at 0 degree C. The solution of COCl<sub>2</sub> (inside of toluene 12.5%) was added for 5 minutes through the addition funnel. The obtained solution was gradually warmed to the room temperature, and was ripened for 24 hours. After letting the argon pass in the solution for 15 minutes, all the volatile substances were removed with water suction pressure. It was used without having carried out azeotropy of the non-refined oil, and refining it further with toluene (2x10ml). CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> which cooled non-refined chloroformate at 0 degree C It dissolved. N-hydroxy Succin imide (1.7g) and triethylamine (2.1ml) were added to this cooled solution. Mixture is agitated at a room temperature for 12 hours, next it dilutes with CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (50ml), washes by NaHCO<sub>3</sub> and NaCl, and is Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>. It dehydrated. With the flash plate LC which uses ethyl acetate / hexane mixture, the desired compound was obtained with low yield with the 4(RS)-benzyloxy-3(RS)-hydroxy tetrahydrofuran.

[0177] Step 2:N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[3 (S) - amino -2 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (-- S -) - phenylmethyl -- methyl - a pyrrolidine - two - ON -- a hydrochloride -- N -- ' - [-- two -- (-- S --) - 3-methyl-1-butanol --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino) - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl - butyl --] - three -- (S) It is CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> about - phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON. It dissolved and cooled at 0 degree C. It is CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> about the equivalence of the solution which absolute ether was saturated with HCl gas and obtained. It added. Mixture was agitated until starting material was no longer accepted by 2 hours or TLC. The solvent was evaporated and residue was dehydrated under the vacuum.

[0178] Step 3:N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) Hydrochloride obtained at the - [3(S)-(4(RS)-benzyloxy-3(RS)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl]-3(S)-phenylmethyl-pyrrolidinone step 2 (50mg) 0.099 millimols were dissolved in DMF (1ml) with the cis--hydroxy furan carbonate (100mg, 0.148 millimol) from step 1. Mixture was cooled at 0 degree C and triethylamine (0.015ml, 0.109 millimol) was added. A solvent is evaporated under a vacuum 4 hours after, residue is diluted with 30ml ethyl acetate, and it is saturation NaHCO<sub>3</sub>. It washed. Ethyl acetate (2x30ml) extracted the aquosity layer. An organic layer is doubled, and it washes with salt water, and is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. They are 5% isopropanol / CHCl<sub>3</sub> about the oil after filtering and condensing. When flash chromatography refined, 50mg (1:1 diastereomer mixture) of products was obtained.

[0179] The melting point of 50-60 degrees C.

[0180] Example 12N'-[2 (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[3 (S) - () [ 4] (RS) - hydroxy - 3 (RS) - tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino -3 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (S) Manufacture N'-[2 of - phenylmethyl pyrrolidine-2-ON (S) - 3-methyl-1-butanol]-3 (S) -[-- 3(S)- (four -- (-- RS --) - benzyloxy one - three -- (--



RS --) - tetrahydro one -- a hula -- NOKISHI -- carbonylamino - three -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl - butyl --) - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - ON (diastereomer mixture) --) It dissolved in 95% ethanol 2ml which contains the carbon support Pd 10%. Mixture was hydrogenated under the balloon filled up with hydrogen overnight. The catalyst was filtered and filtrate was condensed. They are 10% isopropanol / CHCl<sub>3</sub> about residue. When the flash chromatography in inside refined, 22mg of white solid-states made it recrystallize using an assembly, and the ether/hexane, and when refined further, the 13mg of the last purification objects was obtained.

[0181] The melting point of 140-141 degrees C.

[0182] 13N [ of examples ] '- () [ 2 ] (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl -3 (S) -[3 (S) - () [ 3 ] (S) - tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino -2 (S) - hydroxy-4-phenyl-butyl]-3 (S) -[4- () [ 2-] The manufacture step 1 of ethoxy phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ON : Manufacture (R [ 3 ], 5S, 1'S)-3-allyl compound-5-(4-t-butyl-dimethylsilyl) (oxy-) phenylmethyl-5- of an aldehyde (4-mol HORINIRU) (1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-cyclohexyl ethyl)-dihydrofuran-2(3H)-ON was dissolved in MeOH/CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (10:1), and it cooled at -78 degrees C. Bubbling of the ozone was carried out to this solution until \*\*\*\*\* was maintained. Next, bubbling of the argon gas was carried out to this solution, and superfluous ozone was purged. - At 78 degrees C, the methyl thioether (4ml) was added and the solution was warmed to the room temperature. When the solution was agitated for further 3 hours, then the solvent was removed and the flash plate LC (3:1 hexanes: EtOAc) refined residue, 3.43g of products was obtained.

[0183] Step 2:N'-[2 (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl]-3 (S) - [3(S)-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl] - the aldehyde (0.711g) from the 3(S)-[4-(hydroxy) phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ON above-mentioned step 1 3A molecular sieve (powder) which 2--amine---3---methyl---cyclopentanol-HCl(ed) (0.208g, 1.37 millimol), and was activated was put into the 25ml round bottom flask with a rabble which carried out combustion desiccation 1.24 millimols. MeOH (3ml) was added and this mixture was agitated for 30 minutes. The glacial acetic acid (10Eq) was added to the solution at NaCNBH<sub>3</sub> (0.233g, 3.72 millimol) and a degree, and the reactant was agitated overnight. 14 hours after, since HPLC showed that the aldehyde of little starting material existed, it added the 20 moremg amine HCl, and agitated the reactant for further 2 hours. The solution was filtered and filtrate was processed by the citric acid (4ml) 10%. Next, MeOH is removed by the rotary evaporator and it is N about a solution. The solution was made into basicity by NaOH. Mixture is extracted and set by CHCl<sub>3</sub> (3x30ml), and it is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. All the volatile substances were removed, the residue (800mg) which remained was dissolved in toluene (6ml), and it exposed to 1-hydroxy benzotriazol (50mg). This solution was heated at 80 degrees C overnight. When it cools to a room temperature, a reactant is condensed and they are THF / 1N about the remaining oils. It dissolved in HCl (4:1) and agitated for 72 hours. The reactant was neutralized and condensed by the solid-state NaHCO<sub>3</sub> (60mg). Aquosity residue was extracted by EtOAc (3x40ml). Organic layers are collected and it is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. When the flash plate LC (1:1 EtOAc:CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>) refined the non-refined product, 540mg of desired phenols was obtained.

[0184] Step 3: N'- () [ 2 ] (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl -3 (S) -[3 (S) -(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)- 2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl] -- the phenol (0.350g) from the -3(S)-[4-(2-(4-mol HORINIRU) ethoxy)-phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ounce tetraethylpyrophosphate 2 627 millimols, a chloro ethyl morpholine (0.468g, 3.13 millimol), and Cs<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (g [ 0.68 ], 2.089 millimol) were put into the 50ml round bottom flask, and it dissolved in anhydrous dioxane (6ml). This solution was agitated at 80 degrees C under the argon ambient atmosphere overnight (under the capacitor). It cooled to the room temperature 14 hours after, and it diluted with CHCl<sub>3</sub> (20ml), and filtered. Filtrate was condensed, and when the flash plate LC of EtOAc/MeOH of 95/5 containing deep (5%) NH<sub>4</sub> OH refined, 350mg of products was obtained.

[0185] Step 4:N'-[2 (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl]-3 (S) -[3 (S) -(3(S)-tetrahydro hula NOKISHI carbonylamino)- 2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl] -- the product (0.310g) from the -3(S)-[4-(2-(4-mol HORINIRU) ethoxy)-phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ounce tetraethylpyrophosphate 3 It dissolved in CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 5ml, and added to the saturation HCl/EtOAc solution (20ml). The obtained solution was agitated for 2 hours and completion of a reaction was judged by HPLC after that. Concentration of the reactant obtained 350mg of HCl salts. It is 7ml CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> about this salt. It dissolved and triethylamine (0.16ml, 1.14 millimol) was added to 3(S)-tetrahydrofuranly Succin IMIJIRU carbonate (0.155g, 0.679 millimol) and a degree. The reactant was agitated for 2 hours and condensed, and when the flash plate LC in CHCl<sub>3</sub> / MeOH of 95/5 containing deep (5%) NH<sub>4</sub> OH refined, 240mg of products and 60mg of mixed fractions were obtained. By the same solvent system, 60mg is re-refined, and is doubled, and it is P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Dehydration obtained 246mg of request products.



[0186] The melting point of 52 degrees C (decomposition).

[0187] 14N [ of examples ] ' - ( ) [ 2 ] (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl -3 (S) -[3 (S) -[N-phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ON is followed. (KARUBO benzyloxycarbonylamino-(L)-BARINIRU))-3(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl -- The HCl salt from step 4 of a precedence example (0.5g, 0.776 millimol), HOBT (0.167g, 1.24 millimol), EDC (0.238g, 1.24 millimol), and a CBZ-valine (0.243g, 0.97 millimol) were doubled within the 50ml round bottom flask, and it dissolved in DMF (10ml). This solution was cooled at 0 degree C, and triethylamine (0.36ml, 2.6 millimol) was added through the syringe. The reactant was agitated overnight, bringing close to a room temperature gradually. Concentration hardening by drying of the reactant was carried out 14 hours after, residue was dissolved in EtOAc (50ml), and it washed by NaHCO<sub>3</sub> (2x20ml). Organic layers were collected and it dehydrated (MgSO<sub>4</sub>). The aqueosity layer was re-extracted by EtOAc (75ml), and it doubled with the first thing. The EtOAc/iPrOH flash plate LC of 93/7 containing deep (5%) NH<sub>4</sub> OH refined the non-refined product (800mg).

[0188] 15N [ of examples ] ' - ( ) [ 2 ] (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl -3 (S) Product of the example before manufacture of - [3(S)-(N- (2-kino yl-carbonyl-(L)-BARINIRU))-3(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl]-[4-(2-(4-mol HORINIRU) ethoxy) phenylmethyl]-pyrrolidine-2-ON (0.130g) 0.161 millimols were dissolved in EtOH5ml and then Pd/C (100mg) was added 10%. A flask is deaerated under a home vacuum and it is H<sub>2</sub> there. It was filled up (balloon). This process was repeated 3 times. The catalyst was carried out the \*\* exception 14 hours after, and the solvent was removed by the rotary evaporator. Azeotropy of the residue was carried out with toluene (2x4ml), and the obtained amine was dissolved in DMF (5ml). Hydroxy benzotriazol (0.034mg), EDC (0.049g), and qunaldinic acid (0.035g) were added to this solution. The solution was cooled at 0 degree C and Et<sub>3</sub> N (0.025ml) was added through the syringe. The solution was gradually agitated with slight tepidness to the room temperature. DMF was removed 14 hours after and residue was dissolved in EtOAc (40ml). This organic layer was washed in H<sub>2</sub> O (20ml), saturation NaHCO<sub>3</sub>, and (20ml) Saturation NaCl (20ml). Organic layers are collected and it is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. The aqueosity layer was again extracted by EtOAc70ml. An organic layer is doubled and it is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. The product was isolated as diastereomer mixture with the flash plate LC in EtOAc/MeOH of 95/5 containing deep NH<sub>4</sub> OH (5%).

[0189] Example 16N'-[2 (S) - cyclopentyl -1 ON (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- R --) - methyl --] - three -- (-- S --) - [-- three -- (-- S --) - (N-(4 - oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU) -- amino -] - two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl - butyl --] - three -- (-- S --) - phenylmethyl - a pyrrolidine - two - Manufacture step 1:N'-[2 of compound F (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl]-3 (S) - [3 (S)-(1 and 1-dimethylethoxy carbonylamino)-2(S)-hydroxy-4-phenyl-butyl] -- like step 2 of the -3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON example 10 Manufactured -(R [ 3 ], 5S, 1'S) 3-ethanal-phenylmethyl -5 -(1-(1 and 1'-dimethylethoxy carbonyl) (amino)-2-phenyl-ethyl)- Dihydrofuran-2(3H)-ON (4.6g) 10.6 millimol; -- 2 (S) - amino-3(R)-methyl-1(R)-cyclopentanol HCl(2g, 13.8 millimol); and activated 3A molecular sieve (powder) were put into the round bottom flask possessing a rabble which carried out combustion desiccation. MeOH60ml was added and this mixture was agitated for 0.4 hours. The glacial acetic acid (25 drops) was added to mixture at NaCNBH<sub>3</sub> (0.8651g, 13.8 millimol) and a degree, and the reactant was agitated under the argon ambient atmosphere overnight. HPLC showed that starting material did not remain 14 hours after. The solution was filtered with the cerite pad, filtrate was processed by the citric acid 10%, and it was referred to as pH 2.5-3. Next, MeOH is removed by the rotary evaporator, residue is diluted with equivalent CHCl<sub>2</sub> / CHCl<sub>3</sub> (150ml of whole quantity), and it is 1N about a solution. It processed by NaOH and adjusted to pH9.5. The layer was separated and the aqueosity layer was extracted 5 times by 50 more% of CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 80ml. An organic layer is doubled, and it washes with salt water, and is MgSO<sub>4</sub>. It became a bubble when dehydrated and condensed (6g). It doubled with another batch (5g) which manufactured this under the same conditions. Residue was dissolved in toluene (300ml) and HOBT (0.9g), and mixture was agitated at 70 degrees C overnight. Since starting material was not detected by HPLC, the solution was condensed. When refined having applied it to the flash chromatography in 70%EtOAc / hexane, 9.69g of desired products was obtained (it is 85% of yield to aldehyde 9.2g of starting material).

[0190] Step 2:N'-[2 (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl]-3(S)-[-- 3(S)-[(1 and 1-dimethylethoxy carbonyl) amino] - (L) - BARINIRU-2(S)-hydroxy-4-phenyl butyl --] -- the product (9.69g) from the -3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON above It is 80ml CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> about 18.00 millimols. It dissolved and cooled at 0 degree C. It is CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> in 150ml of solutions which were saturated with HCl gas and obtained in absolute ether. It added. Mixture was agitated under the argon for 2 hours until starting material was no longer detected by HPLC. The solvent was evaporated and residue was dehydrated under

the vacuum. A HCl salt (6.3904g, 13.5 millimol), a L-BOC-valine (3.819g, 17.6 millimol), EDC (3.374g, 17.6 millimol), and HOBT (2.378g, 17.6 millimol) were dissolved in DMF (80ml), and the solution was cooled at 0 degree C. In addition, deep suspension was diluted with another DMF (15ml) for triethylamine (3.96ml, 28.4 millimol) through the syringe. It agitated under the argon overnight until starting material stopped having remained with slight tepidness to the room temperature gradually. DMF was condensed by the high vacuum. the oil of the obtained yellow -- 150ml 50%CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> : CHCl<sub>3</sub> diluting -- 20ml 10% citric acid and 20ml H<sub>2</sub> O or 20ml saturation NaHCO<sub>3</sub> and 20ml salt water -- washing -- MgSO<sub>4</sub> It dehydrated. After filtration, when filtrate was condensed, the yellow oil was obtained, and when this was applied to the chromatography using 50%EtOAc / hexane, 7.08g (a HCl salt to 82.6% of yield) of desired products was obtained. The melting point of 159-160 degrees C.

[0191] Step 3:N'-[2 (S) - cyclopentyl -1 (R) - hydroxy - 3 (R) - methyl]-3 (S) -[3 (S) - [(N-(4 - oxo--4H-1-benzopyran-2-carbonyl)-L-BARINIRU) amino]-2(S)-hydroxy-4-phenyl butyl] -- the product (7.08g, 11 millimol) from the -3(S)-phenylmethyl-pyrrolidine-2-ON above 30ml CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> It dissolved and cooled at 0 degree C under the argon. It is CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> in 30ml of solutions which were saturated with HCl gas and obtained in absolute ether. It added. 40ml of saturation Et<sub>2</sub> O solutions and CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>30ml were further added until it agitated mixture for 5 hours and starting material stopped having remained. The solvent was condensed and the vacuum drying of the residue was carried out. A HCl salt (1.998g, 3.5 millimol), 4 - 0.8653g of oxo--4H-1-benzopyran-2-carboxylic acids, 4.55 millimol, EDC (0.872g, 4.55 millimol), and HOBT (0.6143g, 4.55 millimol) were dissolved in DMF24ml, and it cooled at 0 degree C. Triethylamine (1.02ml, 7.35 millimol) was dropped through the syringe. The reactant was gradually warmed to the room temperature and it agitated under the argon overnight. Starting material was not detected in HPLC of 14 hours after. DMF was evaporated under the vacuum. They are CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> / CHCl<sub>3</sub> about brown residue. It dilutes, washes by 30ml of 30ml of 10% citric acids, and H<sub>2</sub> O, saturation NaHCO<sub>3</sub> 30ml, and 30ml of salt water, and is MgSO<sub>4</sub>. It dehydrated. After filtration, when filtrate was condensed, it became a brown oil. If flash chromatography (70%EtOAc / hexane) refines residue twice once by MPLC (65%EtOAc / hexane) ; (56.2% of yield from HCl salt) melting point 118-123 degree-C; partial NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):4.37 from which 1.085g of request products was obtained in the whole quantity (m, 1H), 0.986 (d, 3H, J= 6.78Hz), 0.980 (d, 3H, J= 6.96Hz), 0.876 (d, 3H, J= 6.59Hz).

[0192] C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> about -- calculated-value:(707.875):C of C, H, and N, and 71.27.; H, 6.98;N, and 5.94.

[0193] Measured value: C, 71.04 ; H, 7.03;N, 6.04.

[0194] The inhibition experiment of the reaction of 0.5mg/[ml ]] was carried out at 30 degrees C among 50mM sodium acetate (pH5.5) for 1 hour at the time of the protease discovered with the assay Escherichia coli of inhibition of the virus protease which the microorganism discovered, and peptide substrate [Val-Ser-Gln-Asn-(solid naphthyl) Ala-Pro-Ile-Val and reaction initiation. 1. The inhibitor of the various concentration in DMSO of 0ul was added to peptide water-solution 25ul. 0.133M sodium acetate (pH5.5) and the 0.33nM protease in the solution of 0.1% cow serum albumin (0.11ng) were added 15 uls, and the reaction was started. The reaction was suspended by 5% phosphoric-acid 160ul. The resultant was separated by HPLC (VYDAC extensive hole 5cmC-18 opposition, acetonitrile inclination, 0.1% phosphoric acid). Extent of reaction inhibition was measured from the height of the peak of a product. HPLC of the product compounded independently performed the check of quantum criteria and a product presentation. IC<sub>50</sub> of this invention compound is the range of abbreviation 0.1nM-100micrometer. IC<sub>50</sub> values of the most desirable compound (A-H) are about 0.2 nM(s). - They are about 10 nM(s).

[0195] Although said specification explains the principle of this invention with the example for explanation, it will be understood to be that in which all useful strange methods, the adaptation, or modification are included in the following claims and the range of the equal object by operation of this invention.

---

[Translation done.]

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-279329

(43)Date of publication of application : 26.10.1993

(51)Int.Cl.

C07D207/26  
A61K 31/40  
C07D401/12  
C07D405/12  
C07D405/14  
C07D409/12  
C07D409/14  
C07F 9/09  
C07F 9/572

(21)Application number : 04-354593

(71)Applicant : MERCK &amp; CO INC

(22)Date of filing : 16.12.1992

(72)Inventor : VACCA JOSEPH P  
CHEN LIN-TSEN JENNY  
HUNGATE RANDALL W  
GHOSH ARUN K

(30)Priority

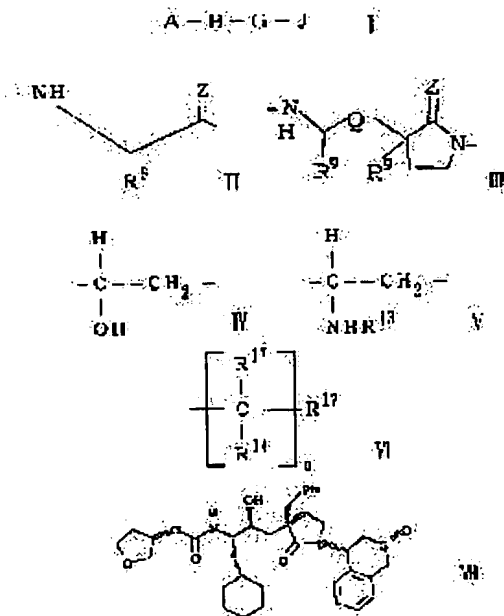
Priority number : 91 807911 Priority date : 16.12.1991 Priority country : US

## (54) HIV PROTEASE INHIBITOR HAVING INTERNAL LACTAM RING

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a compd. having an internal lactam ring useful for the inhibition of HIV protease, the prevention or treatment of HIV infection and the treatment of AIDS.

CONSTITUTION: The compd. of formula I [A is trityl, H, CO-R1 (R1 is H, an alkyl, aryl, fluorenyl, etc.), phthaloyl, etc.; B does not exist or is formula II [Z is O, S, NH; R9 is H, OR11, SR11 or N(R11)2 (R11 is H, aryl, 5- to 6-membered heterocycle, etc.), etc.]; G is formula III [Q is formula IV, formula V (R13 is H, an alkyl or arom. heterocycle); J is R14, formula VI [R14 is H, an alkyl, (CH2CH2O)nCH3 ((n) is 0 to 5), etc.; R17 is H, an aryl, heterocycle, etc.]] or its salt; for example, the (N')-[4(S), 2(R)-(3,4-dihydro-1H-2-benzoxothiopyranyl)]-3(S)-[3(S)-(3(S)-tetrahydrofuranoxy-carbonyl-amino)-2(S)-hydroxy-4-(cyclohexyl)butyl]-3(S)-(phenylmethyl)-pyrrolidin-2-one of formula VII.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-279329

(43)公開日 平成5年(1993)10月26日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 207/26		7019-4C		
A 6 1 K 31/40	ADY	7252-4C		
C 0 7 D 401/12	2 0 7	8829-4C		
405/12	2 0 7	8829-4C		
405/14	2 0 7	8829-4C		

審査請求 有 請求項の数15(全 54 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-354593

(22)出願日 平成4年(1992)12月16日

(31)優先権主張番号 8 0 7 9 1 1

(32)優先日 1991年12月16日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 390023526

メルク エンド カムパニー インコーポ  
レーテッド

MERCK & COMPANY INC  
OPORATED

アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー  
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ  
ュー 126

(72)発明者 ジョージフ・ビー・バツカ

アメリカ合衆国、ペンシルバニア・18969、  
テルフォード、アイゼンハウアー・ドライ  
ブ・766

(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 内部ラクタム環を有するHIVプロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【構成】式

A-B-G-J

〔式中、Aはアミン保護基等であり、Bはアミノ酸またはそのアナログであり、Gが内部ラクタム環を有するジペプチド等量式であり、Jは小さな末端基である〕の化合物が述べられている。

【効果】 医薬品組成物の成分として、他の抗ウィルス剤、免疫調整剤、抗生物質またはワクチンと一緒にまたは単独で、HIVプロテアーゼの阻害、HIV感染の予防または治療及びAIDSの治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



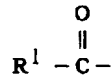
〔式中、Aは、

1) トリチル；

2) 水素；

3)

〔化1〕

(ここで、R<sup>1</sup> は、

a) 水素、

b) カルボニル炭素に隣接した、F、Cl、Br及びIであるハロゲンの1つ以上で置換されているC<sub>1-4</sub>、アルキル、

c) 1つ以上の

i) C<sub>1-4</sub>、アルキル、ii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、

iii) ハロ、

iv) ニトロ、

v) アセトキシ、

vi) ジメチルアミノカルボニル、

vii) フェニル、

viii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシカルボニル、または

ix) ヒドロキシ、

で置換されたまたは未置換のアリール、

d) フルオレニル、

e) 1つ以上の

i) C<sub>1-4</sub>、アルキル、ii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、

iii) ハロ、

iv) ニトロ、

v) アセトキシ、

vi) ジメチルアミノカルボニル、

vii) フェニル、

viii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシカルボニル、または

ix) ヒドロキシ、

で置換されたまたは未置換の5～7員複素環、

f) インドール、キノリル、ナフチル、ベンゾフリル、または4-オキソベンゾピラニル、

g) 1つ以上の

i) C<sub>1-4</sub>、アルキル、ii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、

iii) ハロ、

iv) ニトロ、

v) アセトキシ、

vi) ジメチルアミノカルボニル、

vii) フェニル、

viii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシカルボニル、または

2

ix) ヒドロキシ、

で置換されたまたは未置換の5～7員シクロアルキル基である)；

4) 1つ以上の

a) C<sub>1-4</sub>、アルキル、

b) ハロ、

c) ヒドロキシ、

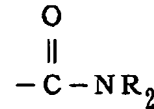
d) ニトロ、

e) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、10 f) C<sub>1-3</sub>、アルコキシカルボニル、

g) シアノ、

h)

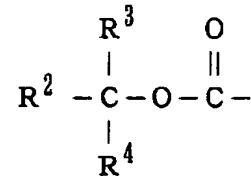
〔化2〕

(ここで、RはHまたはC<sub>1-4</sub>、アルキルである)、で芳香族環が置換されたまたは置換されていないフタロイ

20 ル；

5)

〔化3〕

(ここで、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して、

30 a) H、

b) 1つ以上の

i) ハロ、

ii) アルキルSO<sub>2</sub>-、iii) アリールSO<sub>2</sub>-、で置換されたまたは未置換のC<sub>1-6</sub>、アルキル、

c) 1つ以上の

i) C<sub>1-4</sub>、アルキル、ii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、

iii) ハロ、

iv) ニトロ、

v) アセトキシ、

vi) ジメチルアミノカルボニル、

vii) フェニル、

viii) C<sub>1-3</sub>、アルコキシカルボニル、

で置換されたまたは未置換のアリール、

d) フルオレニル、

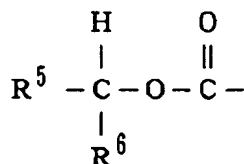
e) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して結合して単環、二環または三環系を形成してよく、この環系はC<sub>3-10</sub>シクロアルキルであり、C<sub>1-4</sub>、アルキルで置換されていてもよ

50 い、

3  
f) ビリジル、フリルまたはベンゾイソキサゾリルのよ  
うな5~7員複素環、である) ;

6)

【化4】



(ここで、R<sup>5</sup> 及びR<sup>6</sup> は、

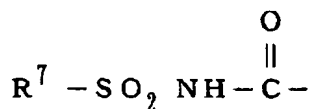
a) C<sub>1-4</sub>, アルキル、

b) アリールであるか、または

c) R<sup>5</sup> とR<sup>6</sup> が結合して5~7員複素環を形成す  
る) ;

7)

【化5】



(ここで、R<sup>7</sup> は1つ以上の

a) C<sub>1-4</sub>, アルキル、

b) ハロ、

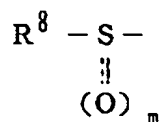
c) ニトロ、

d) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、

で置換されたまたは未置換のアリールである) ;

8)

【化6】



(ここで、mは0~2であり、R<sup>8</sup> は、

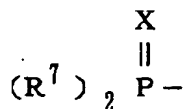
a) 上記定義のR<sup>7</sup>、または

b) トリチル、

である) ;

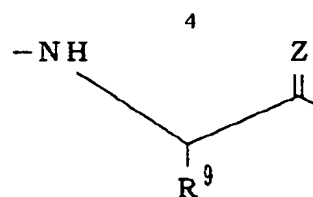
9)

【化7】



(ここで、XはO、SまたはNHであり、R<sup>7</sup> は上記定  
義の通りである) であり ; Bは独立して、存在しないか  
または

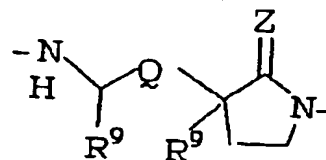
【化8】



であり ; Gは、

【化9】

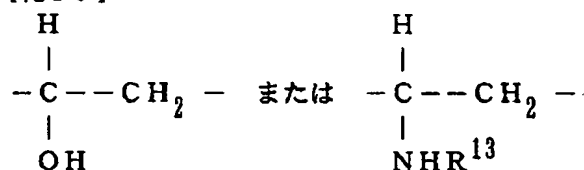
10



(ここで、ZはO、SまたはNHであり、Qは、

【化10】

20



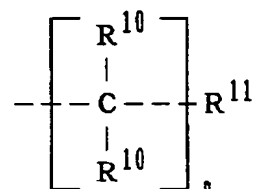
であり、R<sup>9</sup> は独立して、

1) 水素、

2)

【化11】

30



3) —OR<sup>11</sup>、

4) —N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、

5) C<sub>1-4</sub>, アルキレン—R<sup>11</sup>、または

6) —S(R<sup>11</sup>)であり、

(ここで、nは0~5であり、R<sup>10</sup>は独立して、

a) 水素、

b) ヒドロキシ、または

40 c) C<sub>1-4</sub>, アルキルであり、

R<sup>11</sup>は、

a) 水素、

b) 1つ以上の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

iii) —NH<sub>2</sub>、—NO<sub>2</sub>、—NHR、または—NR<sub>2</sub>、

(ここで、RはHまたはC<sub>1-4</sub>, アルキルである)、

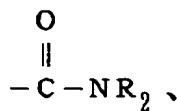
iv) C<sub>1-4</sub>, アルキル、

v) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、

50 vi) —COOR、

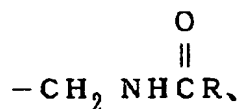
5

vii )  
【化12】

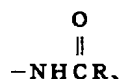


viii)  $-\text{CH}_2 \text{NR}_2$ 、

ix)  
【化13】



x)  $\text{CN}$ 、  
xi)  $\text{CF}_3$ 、  
xii )  
【化14】



xiii) アリール $\text{C}_{1-3}$ 、アルコキシ、

xiv ) アリール、

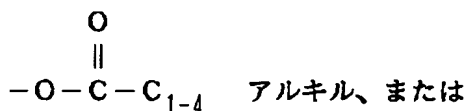
xv)  $-\text{NRSO}_2 \text{R}$ 、

xvi )  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$

(ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、

xvii) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【化15】



xviii) 下記に定義の $-\text{R}^{12}$ 、

で置換されたまたは未置換の $\text{C}_{6-10}$ アリール、

c) N、OまたはSから選択したヘテロ原子を3個まで含有する5または6員複素環であって、複素環のいずれも、1つ以上の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

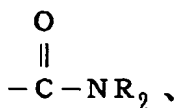
iii)  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$

iv)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

v)  $\text{C}_{1-3}$ 、アルコキシ、

vi)  $-\text{COOR}$ 、

vii )  
【化16】



viii)  $-\text{CH}_2 \text{NR}_2$ 、

6

ix)  
【化17】



x)  $-\text{CN}$ 、

xi)  $\text{CF}_3$ 、

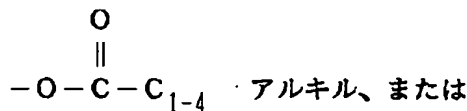
xii )  $-\text{NHSO}_2 \text{R}$ 、

xiii)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$

10 (ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、

xiv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【化18】



xv)  $-\text{R}^{12}$ 、

で置換されていてもまたは未置換でもよい、

20 d) 1つ以上の

i) ヒドロキシ、

ii)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

iii)  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、

iv)

【化19】



v)

30 【化20】



vi)  $-\text{SR}$ 、またはアリールチオ、

xi)  $-\text{SO}_2 \text{NHR}$ 、

vii)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノ、

viii)  $-\text{CONHR}$ 、

ix)

40 【化21】



x)  $-\text{OR}$ 、

xi) アリール $\text{C}_{1-3}$ 、アルコキシ、

xii) アリール、または

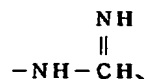
xiii)  $\text{R}^{12}$ で置換されたアリール、

で置換されたまたは未置換の $\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $\text{C}_{1-6}$ アルケニル、

50 e) 1つ以上の

7

- i) ヒドロキシ、  
 ii)  $C_{1-4}$ 、アルキル、  
 iii)  $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NHR_2$ 、  
 iv)  
 【化22】



- v)  
 【化23】



- vi)  $-SR$ 、  
 vii)  $-SO_2 NH_2$ 、  
 viii) アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノ、  
 ix)  $-CONHR$ 、  
 x)  
 【化24】

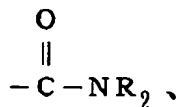


- xi)  $-R^{12}$ 、  
 で置換されたまたは未置換の $C_{3-7}$ 、シクロアルキル、  
 f) 5～7員炭素環または7～10員二環式炭素環であ  
 って、飽和または不飽和であり、その炭素環が1つ以上  
 の

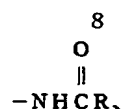
- i) ハロ、  
 ii)  $-OR$  (ここで、RはHまたは $C_{1-4}$ 、アルキルであ  
 る)、  
 iii)  
 【化25】



- iv)  
 【化26】

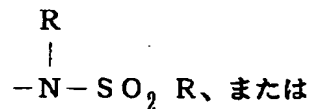


- v)  $-\text{CH}_2 \text{NR}_2$ 、  
 vi)  $-\text{SO}_2 \text{NR}_2$  または  $-\text{S}(\text{O})_y \text{R}$  (ここで、y  
 は0、1、または2である)、  
 vii)  $-\text{NR}_2$ 、  
 viii)  
 【化27】



- ix)  $C_{1-4}$ 、アルキル、  
 x) フェニル、  
 xi)  $-\text{CF}_3$ 、  
 xii)  
 【化28】

10



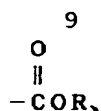
- xiii)  $-R^{12}$ 、  
 で置換されているかまたは未置換である、 $R^{12}$ は、  
 a)  $-X-(\text{CH}_2)_m-\text{XR}^{13}$   
 (ここで、Xは独立して $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $\text{NR}$ であ  
 り、mは2～5であり、 $R^{13}$ は独立して水素または、  
 i)  $C_{1-6}$ 、アルキル、  
 ii) 1つ以上の (a)  $C_{1-3}$ 、アルコキシ、(b)  $-\text{O}$   
 H、(c)  $-\text{NR}_2$  (ここで、Rは水素または $C_{1-4}$ 、アル  
 キルである)、で置換された $C_{1-6}$ 、アルキル、  
 iii) 1つ以上の (a)  $C_{1-4}$ 、アルキル、または (b)  
 $-\text{NR}_2$ 、で置換されたまたは未置換の芳香族複素環、  
 である)、  
 b)  $-X-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{13} \text{R}^{13}$   
 (ここで、 $R^{13}$ は同じでも異なってもよく、また、  
 一緒に結合して、(a)  $-\text{NR}$ 、(b)  $-\text{O}-$ 、(c)  
 $-\text{S}-$ 、(d)  
 【化29】



- (e)  $-\text{SO}_2 -$   
 から選択した追加のヘテロ原子を2つまで含有する5～  
 7員複素環を形成する)、  
 c)  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{13} \text{R}^{13}$   
 (ここで、qは1～5であり、 $R^{13}$ は上記定義の通りで  
 ある)であり；Jは、  
 1)  $R^{14}$  (ここで、 $R^{14}$ は、  
 a) H、  
 b) 1つ以上の  
 i)  $-\text{NR}^2$ 、  
 ii)  $-\text{OR}$ 、  
 iii)  $-\text{NHSO}_2$ 、 $C_{1-4}$ 、アルキル、  
 iv)  $-\text{NHSO}_2$ 、アリーールまたは $\text{NHSO}_2$  (ジアルキ  
 ルアミノアリーール)、  
 v)  $-\text{CH}_2 \text{OR}$ 、  
 vi)  $-\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、  
 vii)  
 【化30】

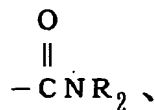
50



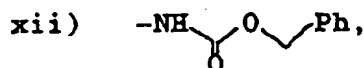
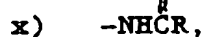
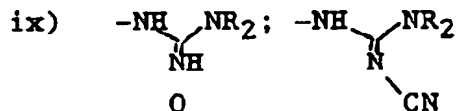


viii)

【化31】



【化32】



xiii)  $-\text{NR}_2 \cdot \text{A}^-$  (ここで、 $\text{A}^-$  は対イオンを表す)、

xiv)  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  (ここで、 $\text{R}^{15}$  及び  $\text{R}^{16}$  は同じでも異なってもよく、直接一緒に結合して5~7員複素環を形成する $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルである)、

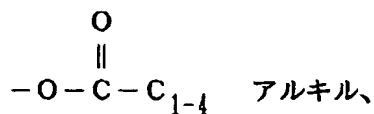
xv) アリール、

xvi)  $-\text{CHO}$ 、

xvii)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$  (ここで、 $\text{R}_x$  はHまたはアリールである)、または、

xviii) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【化33】

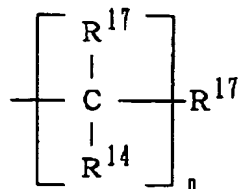


で置換されたまたは未置換の $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

c)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  または  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、である);

2)

【化34】



(ここで、 $\text{R}^{14}$  及び  $n$  は上記定義の通りであり、 $\text{R}^{17}$  は、

a) 水素、

b) 1つ以上の

i) ハロ、

ii)  $-\text{OR}$  (ここで、 $\text{R}$  はHまたは $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルである)、

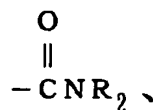
iii)

【化35】



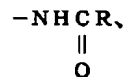
10 iv)

【化36】

v)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ 、vi)  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、vii)  $-\text{NR}'_2$ 、

viii)

20 【化37】

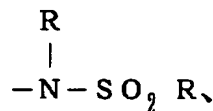
xi)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

x) フェニル、

xi)  $-\text{CF}_3$ 、

xii)

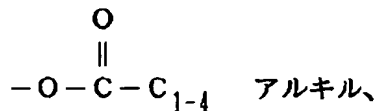
【化38】

xiii)  $-\text{C}_{1-4}$ 、アルキル- $\text{NR}_2$ 、

xiv)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$  (ここで、 $\text{R}_x$  はHまたはアリールである)、または

xv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【化39】



40

で置換されたまたは未置換のアリール、

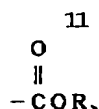
c) 1つ以上の

i) ハロ、

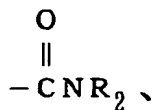
ii)  $-\text{OR}$  (ここで、 $\text{R}$  はH、 $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$ 、アルケニルである)、

iii)

【化40】



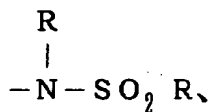
iv)  
【化41】



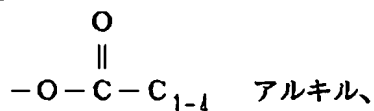
v)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ 、  
vi)  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、  
vii)  $-\text{NR}_2$ 、  
viii)  
【化42】



xi)  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、  
x) フェニル、  
xi)  $-\text{CF}_3$ 、  
xii)  
【化43】



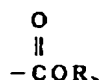
xiii) フェニル $\text{C}_{1-4}$  アルキル、  
xiv)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$  (ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、または  
xv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された  
【化44】



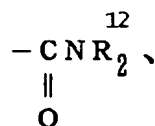
で置換されたまたは未置換の複素環、

d) 5~7員炭素環または7~10員二環式炭素環であって、飽和または不飽和であり、その炭素環が1つ以上の

i) ハロ、  
ii)  $-\text{OR}$  (ここで、RはHまたは $\text{C}_{1-4}$  アルキルである)、  
iii)  
【化45】



iv)  
【化46】

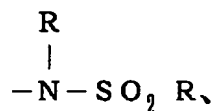


v)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ 、  
vi)  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、  
vii)  $-\text{NR}_2$ 、  
viii)  
【化47】



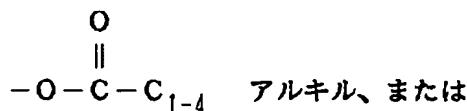
10

xi)  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、  
x) フェニル、  
xi)  $-\text{CF}_3$ 、  
xii)  
【化48】



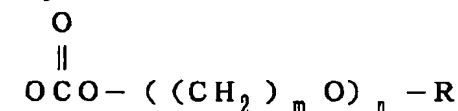
20

xiii)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$  (ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、または  
xiv) 1つ以上のアミン、第四級アミン、または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換された  
【化49】



30 xv)

【化50】

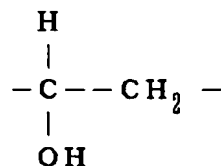


で置換されていてもまたは未置換であってよい、である)である]の化合物または医薬上許容され得るその塩。

【請求項2】 Bが独立して一度存在し、ZがOである請求項1記載の化合物。

40

【請求項3】 Qが、  
【化51】

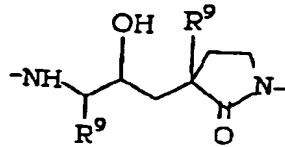
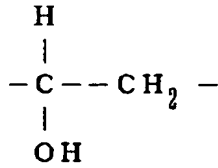


である請求項2記載の化合物。

50 【請求項4】 Bが存在しない請求項1記載の化合物。

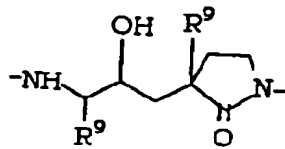
13

【請求項5】 Qが、  
【化52】



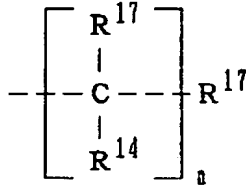
である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 Gが、



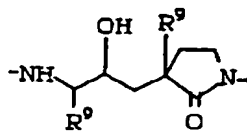
であり、Bが存在しないかまたは一度だけ存在し、およびJが、

【化55】



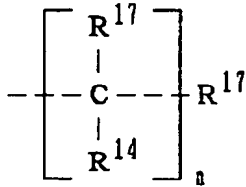
である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 Aが、



であり、Bが存在しないまたは一度だけ存在し、Jが、

【化58】



である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 Aが、

【化59】

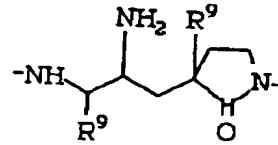
14

\* である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 Gが、  
【化53】

\*

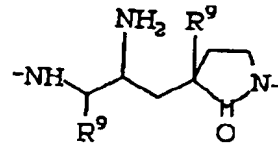
または



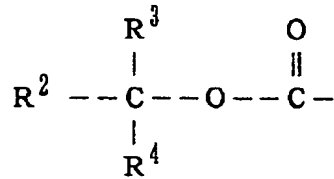
※【化54】

※

または



★【化56】

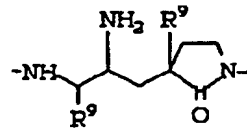


30

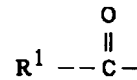
であり、Gが、  
【化57】

★

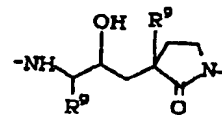
または



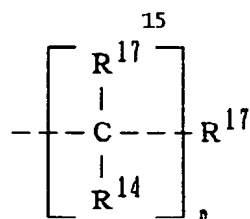
40



であり、Gが、  
【化60】



であり、Bが存在しないまたは一度だけ存在し、Jが、  
【化61】



である請求項1記載の化合物。

【請求項10】  $N' = [4(RS) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホキシド})] - 3(S) - [3(S) - ((1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニル})アミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(R) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホン})] - 3(S) - [3(S) - ((1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニル})アミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(S) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホン})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(RS) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - ((1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニル})アミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-シクロヘキシルブチル}] - 3(S) - (4-ヒドロキシフェニルメチル)\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(RS) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニルアミノ}) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(S) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルフィド})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(R) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルフィド})] - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(フェニル)ブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(RS) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニルアミノ}) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - ((4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(R) - (シス(3-ヒドロキシ-1-インダニル))]$

16

ル)) - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [4(S), 2(R) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [1-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - (1, 1\text{-ジメチルエトキシカルボニルアミノ}) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [(4S) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - ((4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [(4S), (2S) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - (4-ヒドロキシフェニルメチル)\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [(4S), (2RS) - (3, 4\text{-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル})] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル}] - 3(S) - ((4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [1-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-フェニルブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [2(S) - イソプロピルエタノール] - 3(S) - [3(S) - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(フェニル)ブチル}] - 3(S) - (\text{フェニルメチル})\text{ピロリジン-2-オン}; N' = [(5S, 1'S) - (2-(メチル)エチル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニル) - アミノ] - 2(S) - \text{ヒドロキシ-4-(フェニル)ブチル}] - 3(S) - \text{フェニルメチル-ピロリジン-2-オン}; N' = [2(S) - イソプロピルエタノール] - 3(S) - [3(S) - [N - (4(R) - \text{ヒドロキシ-3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニル})アミノ] - 2

(S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3 (S)-  
 フェニルメチル-ピロリジン-2-オン; N' - [1  
 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペ  
 ンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(3 (S)-  
 テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ]-2  
 (S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3 (S)-  
 フェニルメチル-ピロリジン-2-オン; N' - [1  
 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペ  
 ンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(3 (S)-  
 テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ]-2  
 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル) ブチル]  
 -3 (S)-((4-(2-(ジメチルアミノ) エトキ  
 シ) フェニル) メチル)-ピロリジン-2-オン; N'  
 -[1 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シ  
 クロペンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(3  
 (S)-テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ]  
 -2 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル) ブチ  
 ル]-3 (S)-((4-(2-(4-モルホリノ) エ  
 トキシ) フェニル) メチル)-ピロリジン-2-オン;  
 N' -[1 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2  
 -シクロペンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-  
 (3 (S)-テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミ  
 ノ]-2 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)  
 ブチル]-3 (S)-((4-(2-(3, 6, 9, 1  
 2-テトラオキサトリデシルオキシ) フェニル) メチ  
 ル)-ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒド  
 ロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3  
 (S)-[3 (S)-[N-(ベンジルオキシカルボ  
 ニル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキ  
 シ-4-フェニルブチル]-3 (S)-フェニルメチル  
 -ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒドロキ  
 シ-3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3  
 (S)-[3 (S)-[N-(2-キノリルカルボニ  
 ル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ  
 -4-フェニルブチル]-3 (S)-フェニルメチル-  
 ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒドロキシ  
 -3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3 (S)-  
 [3 (S)-[N-(ベンジルオキシカルボニル)  
 -L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ-4  
 -(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-((4-  
 (2-(4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチ  
 ル)-ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒド  
 ロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3  
 (S)-[3 (S)-[N-(2-キノリルカルボニ  
 ル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ  
 -4-(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-((4-  
 (2-(4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチ  
 ル)-ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒド  
 ロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3  
 (S)-[3 (S)-[N-(2-キノリルカルボニ  
 ル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ  
 -4-(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-((4-  
 (2-(4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチ  
 ル)-ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒド  
 ロキシ-3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3  
 (S)-[3 (S)-[N-(4-ビリジルカルボニ

ル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ  
 -4-フェニルブチル]-3 (S)-フェニルメチル-  
 ピロリジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒドロキシ  
 -3 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3 (S)-  
 [3 (S)-[N-(3-ビリジルカルボニル)-  
 L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ-4-  
 フェニルブチル]-3 (S)-フェニルメチル-ピロリ  
 ジン-2-オン; N' -[1 (R)-ヒドロキシ-3  
 (R)-メチル-2-シクロペンチル]-3 (S)-  
 [3 (S)-[N-(4-オキソ-4H-1-ベンゾ  
 ビラン-2-カルボニル)-L-バリニル) アミノ]-  
 2 (S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3  
 (S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン; N'  
 -[1 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シ  
 クロペンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(4  
 -モルホリノカルボニル)-L-バリニル) アミノ]-  
 2 (S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3  
 (S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン; N'  
 -[1 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シ  
 クロペンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(3  
 -ビリジルカルボニル)-L-バリニル) アミノ]-2  
 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル) ブチル]  
 -3 (S)-((4-(2-(4-モルホリノ) エトキ  
 シ) フェニル) メチル)-ピロリジン-2-オン; N'  
 -[1 (R)-ヒドロキシ-3 (R)-メチル-2-シ  
 クロペンチル]-3 (S)-[3 (S)-[N-(4  
 -オキソ-4H-1-ベンゾビラン-2-カルボニル)  
 -L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ-4  
 -(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-((4-  
 (2-(4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチ  
 ル)-ピロリジン-2-オン; N' -[(5S, 1'  
 S)-(2-(メチル) エチル-ジヒドロフラン-2-  
 (3H)-オン) イル]-3 (S)-[3 (S)-  
 [N-(4-オキソ-4H-1-ベンゾビラン-2-  
 カルボニル)-L-バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒ  
 ドロキシ-4-(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-  
 ((4-(2-(4-モルホリノ) エトキシ) フェニ  
 ル) メチル)-ピロリジン-2-オン; もしくはN' -  
 [(5S, 1' S)-(2-(メチル) エチル-ジヒド  
 ロフラン-2-(3H)-オン) イル]-3 (S)-  
 [3 (S)-[N-(3-ビリジルカルボニル)-L-  
 バリニル) アミノ]-2 (S)-ヒドロキシ-4-  
 (シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-フェニル-メ  
 チルピロリジン-2-オン、である化合物またはその医  
 薬上許容され得る塩もしくはエステル。  
 【請求項11】 N' -[4 (S), 2 (R)-(3,  
 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾオキサチオピラニ  
 ル)]-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒ  
 ドロフラノキシカルボニル-アミノ)-2 (S)-ヒド  
 ロキシ-4-(シクロヘキシル) ブチル]-3 (S)-

(フェニルメチル)-ピロリジン-2-オン; N' - [4(S) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホン)] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - テトラヒドロフランオキシカルボニル-アミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4-(フェニルブチル)] - 3(S) - (フェニルメチル)-ピロリジン-2-オン; N' - [(5S, 1'S) - (2-(メチル)エチル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - [(N-(3-ビルジルカルボニル)-L-バリニル)アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ピロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N-(3-ビルジルカルボニル)-L-バリニル)アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル] - 3(S) - ((4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)-ピロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N-(4-モルホリノカルボニル)-L-バリニル)アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - (フェニルメチル)-ピロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N-(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル)-L-バリニル)アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - (フェニルメチル)-ピロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [N-(3(S) - テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ)] - 2(S) - ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)ブチル] - 3(S) - ((4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)-ピロリジン-2-オン; もしくは N' - [(5S, 1'S) - (2-(メチル)エチル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - [N-(3(S) - テトラヒドロフランオキシカルボニル)アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-(フェニル)ブチル] - 3(S) - (フェニルメチル)-ピロリジン-2-オンである化合物またはその医薬上許容され得る塩もしくはエステル。

【請求項12】 有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物と医薬上許容され得る担体とを含む、HIVプロテアーゼを阻害するために有用な医薬組成物。

【請求項13】 有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物と医薬上許容され得る担体とを含む、HIV感染の予防もしくは治療またはAIDSもしくはARCの治療に有用な医薬組成物。

【請求項14】 請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含するHIVプロテアーゼの阻害方法。

【請求項15】 請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する、HIV感染の予防もしくは治療またはAIDSもしくはARCの治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本出願はメルク(Merck)ケースの17763、17763IA、及び17764、17764IA、17718、17718IA及び17718IB、18025、18025IA、18166、18206、18207、18208、18255、18236、18414及び18380に関する。

【0002】本発明は、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)によってコードされるプロテアーゼを阻害する化合物またはその医薬上許容され得る塩であって、HIV感染の予防、HIV感染の治療、及びHIV感染による後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療に有効な化合物またはその塩に関する。本発明は、前記化合物を含有する医薬組成物、並びに、AIDS及びHIVによるウィルス感染の治療への本発明化合物及び他の薬剤の使用に関する。

【0003】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】ヒト免疫不全ウィルス(HIV)と呼ばれるレトロウィルスは、免疫系の進行性の破壊(後天性免疫不全症候群; AIDS)及び中枢神経系及び末梢神経系の変性を含む合併症の病因物質である。このウィルスは以前はLAV、HTLV-IIIまたはARVとして知られていた。レトロウィルスの複製に共通した特徴は、ウィルスによってコードされるプロテアーゼにより前駆体ポリ蛋白質を広く翻訳後プロセシングしてウィルスの構築及び機能に必要な成熟ウィルス蛋白質を生成することである。このプロセシングを阻害することにより通常感染性のウィルスの産生を妨害する。例えば、Kohl, N.E.ら、Proc. Nat'l Acad. Sci. 85, 4686 (1988)は、HIVによってコードされるプロテアーゼを遺伝子的に不活化することにより未成熟な非感染性ウィルス粒子が産生されることを示した。これらの結果は、HIVプロテアーゼの阻害はAIDSの治療及びHIV感染の予防または治療の有効な方法であることを示している。

【0004】HIVのヌクレオチド配列は、1つの読み取り枠にpol遺伝子が存在していることを示している[Ratner, L.ら、Nature, 313, 277 (1985)]。アミノ酸配列の相同性から、pol配列が逆転写酵素、エンドヌクレアーゼ及びHIVプロテアーゼをコードすることが証明されている[Toh, H. ら、EMBO J. 4, 1267 (1985)]。

5); Power, M.D. ら、Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. ら、Nature 329, 351 (1987)〕。本出願人は、本発明化合物がHIVプロテアーゼの阻害剤であることを実証する。本発明の化合物はジペプチド同配体中の内部ラクタム環を特徴とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本明細書中で定義される式Iの化合物を開示する。これらの化合物は、化合物そのもの、医薬品として許容され得る塩、または医薬組成\*

### 略 語

#### 表示

I l e

V a l

#### アミノ酸

D-またはL-イソロイシン

D-またはL-バリン

#### 活性化剤

HBT (HOB T  
またはHOB t)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

DEPC

シアン化ジエチルホスホニル

HOBT

3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン

#### 縮合剤

EDC

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

DCC

ジシクロヘキシルカルボジイミド

#### 脱プロトン化剤

n-BuLi

n-ブチルリチウム

LDA

リチウムジイソプロピルアミド

LHMDS

リチウムヘキサメチルジシリルアザン

SHMDS

ナトリウムヘキサメチルジシリルアザン

#### 他の試薬

BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>

三フッ化ホウ素エーテル錯化合物

TEA

トリエチルアミン

#### 詳細な説明及び好適実施態様

本発明は、HIVプロテアーゼの阻害、HIV感染の予防もしくは治療、及びHIV感染による後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療における、式Iの化合物、その組合せ物、または医薬上許容され得るその塩に係る。

式Iの化合物は次のように定義される：

A-B-G-J

I

〔式中、Aは、

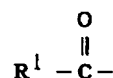
1) トリチル；

2) 水素；

3)

【0007】

〔化62〕



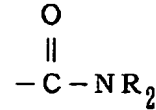
(ここで、R<sup>1</sup> は、

a) 水素、

b) カルボニル炭素に隣接した位置が、F、Cl、Br

及びIであるハロゲンの1つ以上で置換されているC

- 1-4, アルキル、  
 c) 1つ以上の  
 i) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 ii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、  
 iii) ハロ、  
 iv) ニトロ、  
 v) アセトキシ、  
 vi) ジメチルアミノカルボニル、  
 vii) フェニル、  
 viii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシカルボニル、または  
 ix) ヒドロキシ、  
 で置換されたまたは未置換のアリール、  
 d) フルオレニル、  
 e) 1つ以上の  
 i) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 ii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、  
 iii) ハロ、  
 iv) ニトロ、  
 v) アセトキシ、  
 vi) ジメチルアミノカルボニル、  
 vii) フェニル、  
 viii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシカルボニル、または  
 ix) ヒドロキシ、  
 で置換されたまたは未置換の5～7員複素環、例えばピ  
 リジル、フリル、ベンゾイソキサゾリル、  
 f) インドール、キノリル、ナフチル、ベンゾフリル、  
 または4-オキソ-ベンゾピラニル、  
 g) 1つ以上の  
 i) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 ii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、  
 iii) ハロ、  
 iv) ニトロ、  
 v) アセトキシ、  
 vi) ジメチルアミノカルボニル、  
 vii) フェニル、  
 viii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシカルボニル、または  
 ix) ヒドロキシ、  
 で置換されたまたは未置換の5～7員シクロアルキル基  
 である) ;  
 4) 1つ以上の  
 a) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 b) ハロ、  
 c) ヒドロキシ、  
 d) ニトロ、  
 e) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、  
 f) C<sub>1-3</sub>, アルコキシカルボニル、  
 g) シアノ、  
 h)  
 【0008】  
 【化63】

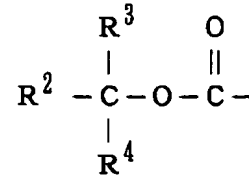


(ここで、RはHまたはC<sub>1-4</sub>, アルキルである)、で芳  
 香族環が置換されたまたは置換されていないフタロイ  
 ル ;

5)

【0009】

10 【化64】



(ここで、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して、

a) H、

b) 1つ以上の

20 i) ハロ、

ii) アルキルSO<sub>2</sub> -、または

iii) アリールSO<sub>2</sub> -、

で置換されたまたは未置換のC<sub>1-6</sub>, アルキル、

c) 1つ以上の

i) C<sub>1-4</sub>, アルキル、

ii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシ、

iii) ハロ、

iv) ニトロ、

v) アセトキシ、

30 vi) ジメチルアミノカルボニル、

vii) フェニル、または

viii) C<sub>1-3</sub>, アルコキシカルボニル、

で置換されたまたは未置換のアリール、

d) フルオレニル、

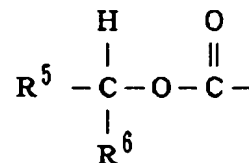
e) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して結合して単環、二環  
 または三環系を形成してよく、この環系はC<sub>3-10</sub>シクロ  
 アルキルであり、C<sub>1-4</sub>, アルキルで置換されていてよい、

40 f) ピリジル、フリルまたはベンゾイソキサゾリルのよ  
 うな5～7員複素環、である) ;

6)

【0010】

【化65】



50 (ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、



25

- a)  $C_{1-4}$ , アルキル、もしくは  
 b) アリールであるか、または  
 c)  $R^5$  と  $R^6$  が結合して5~7員複素環を形成する) ;  
 7)

【0011】

【化66】

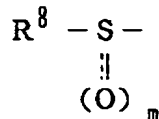


(ここで、 $R^7$  は1つ以上の

- a)  $C_{1-4}$ , アルキル、  
 b) ハロ、  
 c) ニトロ、または  
 d)  $C_{1-3}$ , アルコキシ、  
 で置換されたまたは未置換のアリールである) ;  
 8)

【0012】

【化67】

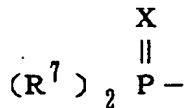


(ここで、 $m$ は0-2であり、 $R^8$  は、

- a) 上記定義の  $R^7$ 、または  
 b) トリチル、  
 である) ;  
 9)

【0013】

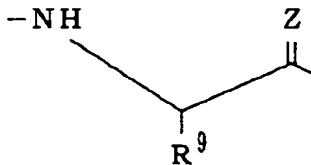
【化68】



(ここで、 $X$ はO、SまたはNHであり、 $R^7$  は上記定義の通りである) であり ;  $B$ は独立して、存在しないかまたは

【0014】

【化69】

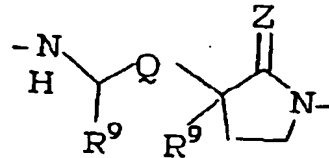


であり ;  $G$ は

【0015】

【化70】

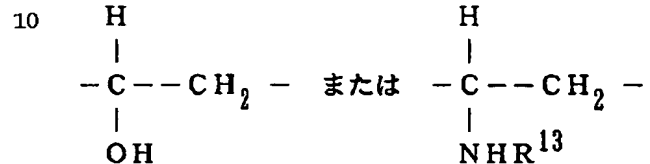
26



(ここで、 $Z$ はO、SまたはNHであり、 $Q$ は、

【0016】

【化71】



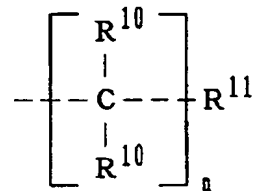
であり、 $R^9$  は独立して、

1) 水素、

2)

【0017】

20 【化72】

3)  $-OR^{11}$ 、4)  $-N(R^{11})_2$ 、5)  $C_{1-4}$ , アルキレン- $R^{11}$ 、または30 6)  $-S(R^{11})$  であり、

ここで、 $n$ は0~5であり、 $R^{10}$ は独立して、

a) 水素、

b) ヒドロキシ、または

c)  $C_{1-4}$ , アルキルであり、 $R^{11}$ は、

a) 水素、

b) 1つ以上の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

40 iii)  $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHR$ 、または $-NR_2$ 、

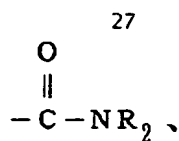
(ここで、 $R$ はHまたは $C_{1-4}$ , アルキルである)、

iv)  $C_{1-4}$ , アルキル、v)  $C_{1-3}$ , アルコキシ、vi)  $-COOR$ 、

vii)

【0018】

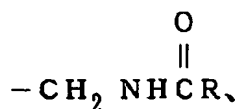
【化73】

viii)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ ,

ix)

【0019】

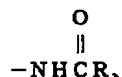
【化74】

x)  $\text{CN}$ ,xi)  $\text{CF}_3$ ,

xii)

【0020】

【化75】

xiii) アリール $\text{C}_{1-3}$ 、アルコキシ、

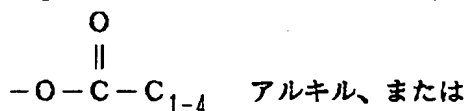
xiv) アリール、

xv)  $-\text{NRSO}_2\text{R}$ ,xvi)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ (ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、

xvii) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【0021】

【化76】

xviii) 下記に定義の $-\text{R}^{12}$ 、で置換されたまたは未置換の $\text{C}_{6-10}$ アリール、

c) N、OまたはSから選択したヘテロ原子を3個まで含有する5または6員複素環、例えばイミダゾリル、チアゾリル、フリル、オキサゾリル、ピペリジル、チアジアゾリル、ピペラジニル、ピリジルまたはピラジニルであって、その複素環のいずれも、1つ以上の

i) ハロ、

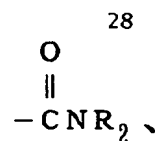
ii) ヒドロキシ、

iii)  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ iv)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、v)  $\text{C}_{1-3}$ 、アルコキシ、vi)  $-\text{COOR}$ 、

vii)

【0022】

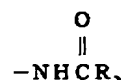
【化77】

viii)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ ,

ix)

【0023】

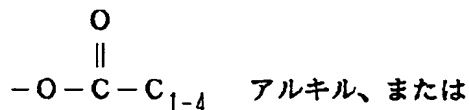
【化78】

x)  $-\text{CN}$ ,xi)  $\text{CF}_3$ ,xii)  $-\text{NHSO}_2\text{R}$ ,xiii)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$  (ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、

xiv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

【0024】

20 【化79】

xv)  $-\text{R}^{12}$ 、

で置換されていてもまたは未置換でもよい、

d) 1つ以上の

i) ヒドロキシ、

ii)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、30 iii)  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ ,

iv)

【0025】

【化80】



v)

【0026】

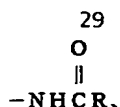
【化81】

vi)  $-\text{SR}$ またはアリールチオ、xi)  $-\text{SO}_2\text{NHR}$ ,vii)  $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノ、viii)  $-\text{CONHR}$ ,

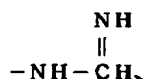
ix)

【0027】

50 【化82】



- x) -OR、  
 xi) アリールC<sub>1-3</sub>、アルコキシ、  
 xii) アリール、または  
 xiii) R<sup>12</sup>で置換されたアリール、  
 で置換されたまたは未置換のC<sub>1-6</sub>、アルキルまたはC<sub>1-6</sub>、アルケニル、  
 e) 1つ以上の  
 i) ヒドロキシ、  
 ii) C<sub>1-4</sub>、アルキル、  
 iii) -NH<sub>2</sub>、-NHR、-NHR<sub>2</sub>、  
 iv)  
 【0028】  
 【化83】



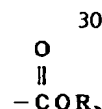
- v)  
 【0029】  
 【化84】



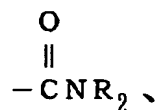
- vi) -SR、  
 vii) -SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、  
 viii) アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノ、  
 ix) -CONHR、  
 x)  
 【0030】  
 【化85】



- xi) -R<sup>12</sup>、  
 で置換されたまたは未置換のC<sub>1-7</sub>、シクロアルキル、  
 f) 5~7員炭素環または7~10員二環式炭素環であって、飽和または不飽和であってよく、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナンまたはナフタレンであり、その炭素環が1つ以上の  
 i) ハロ、  
 ii) -OR（ここで、RはHまたはC<sub>1-4</sub>、アルキルである）、  
 iii)  
 【0031】  
 【化86】



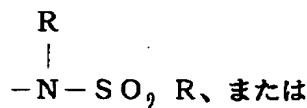
- iv)  
 【0032】  
 【化87】



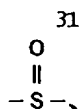
- 10  
 v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>、  
 vi) -SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub> または -S(O)<sub>y</sub>R（ここで、yは0、1、または2である）、  
 vii) -NR<sub>2</sub>、  
 viii)  
 【0033】  
 【化88】



- 20  
 ix) C<sub>1-4</sub>、アルキル、  
 x) フェニル、  
 xi) -CF<sub>3</sub>、  
 xii)  
 【0034】  
 【化89】



- 30  
 xiii) -R<sup>12</sup>、  
 で置換されていてもまたは未置換でもよい、R<sup>12</sup>は、  
 a) -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-XR<sup>13</sup>  
 （ここで、Xは独立して-O-、-S-またはNRであり、mは2~5であり、R<sup>13</sup>は独立して水素または、  
 i) C<sub>1-6</sub>、アルキル、  
 ii) 1つ以上の (a) C<sub>1-3</sub>、アルコキシ、(b) -OH、または (c) -NR<sub>2</sub>（ここで、Rは水素またはC<sub>1-4</sub>、アルキルである）、で置換されたC<sub>1-6</sub>、アルキル、  
 40 iii) 1つ以上の (a) C<sub>1-4</sub>、アルキル、または (b) -NR<sub>2</sub>、で置換されたまたは未置換の芳香族複素環、である）；  
 b) -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>  
 （ここで、R<sup>13</sup>は同じでも異なってもよく、一緒に結合して、(a) -NR、(b) -O-、(c) -S-、(d)  
 【0035】  
 【化90】



(e)  $-\text{SO}_2-$

から選択した追加のヘテロ原子を2つまで含有する5～7員複素環を形成する)、または

c)  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$

(ここで、qは1～5であり、 $\text{R}^{13}$ は上記定義の通りである)であり; Jは、

1)  $\text{R}^{14}$  (ここで、 $\text{R}^{14}$ は、

(a) H、(b) 1つ以上の

i)  $-\text{NR}_2$ 、

ii)  $-\text{OR}$ 、

iii)  $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

iv)  $-\text{NHSO}_2$  アリールまたは $\text{NHSO}_2$  (ジアルキル-アミノアリール)、

v)  $-\text{CH}_2\text{OR}$ 、

vi)  $-\text{C}_{1-4}$ 、アルキル、

vii)

[0036]

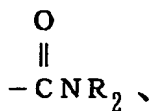
[化91]



viii)

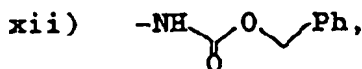
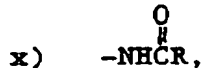
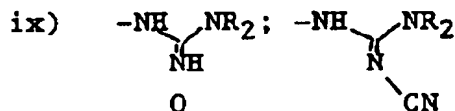
[0037]

[化92]



[0038]

[化93]



xiii)  $-\text{NR}_2 \cdot \text{A}^-$  (ここで、 $\text{A}^-$  は対イオンを表す)、

xiv)  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  (ここで、 $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ は同じでも異なってもよく、直接一緒に結合して5～7員複素環を形成する $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルである)、

xv) アリール、

xvi)  $-\text{CHO}$ 、

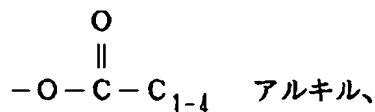
32

xvii)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)$ 、(ここで、 $\text{R}_x$ はHまたはアリールである)、または、

xviii) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された

[0039]

[化94]



10

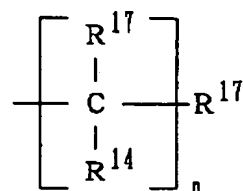
で置換されたまたは未置換の $\text{C}_{1-4}$ 。アルキル、

c)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、である);

2)

[0040]

[化95]



20

(ここで、 $\text{R}^{14}$ 及びnは上記定義の通りであり、 $\text{R}^{17}$ は、

a) 水素、

b) 1つ以上の

i) ハロ、

ii)  $-\text{OR}$  (ここで、RはHまたは $\text{C}_{1-4}$ 、アルキルである)、

30

iii)

[0041]

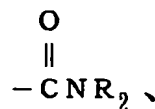
[化96]



iv)

[0042]

[化97]



40

v)  $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ 、

vi)  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、

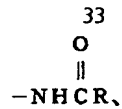
vii)  $-\text{NR}^2$ 、

viii)

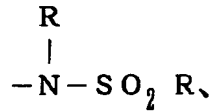
[0043]

[化98]

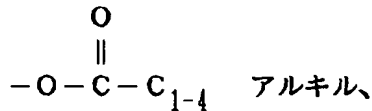
50



- xi) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 x) フェニル、  
 xi) -CF<sub>3</sub>、  
 xii) )  
 【0044】  
 【化99】



- xiii) -C<sub>1-4</sub>, アルキル-NR<sub>2</sub>、  
 xiv) -OP(O)(OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (ここで、R<sub>x</sub>はHまたはアリールである)、または  
 xv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された  
 【0045】  
 【化100】

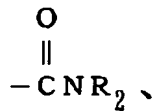


で置換されたまたは未置換のアリール、

- c) 1つ以上の  
 i) ハロ、  
 ii) -OR (ここで、RはH、C<sub>1-4</sub>, アルキルまたはC<sub>1-4</sub>, アルケニルである)、  
 iii) )  
 【0046】  
 【化101】



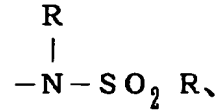
- iv)  
 【0047】  
 【化102】



- v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>、  
 vi) -SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>、  
 vii) -NR<sub>2</sub>、  
 viii)  
 【0048】  
 【化103】

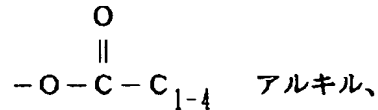


- xi) C<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 x) フェニル、  
 xi) -CF<sub>3</sub>、  
 xii) )  
 【0049】  
 【化104】



10

- xiii) フェニルC<sub>1-4</sub>, アルキル、  
 xiv) -OP(O)(OR<sub>x</sub>)<sub>2</sub> (ここで、R<sub>x</sub>はHまたはアリールである)、または  
 xv) 1つ以上のアミンまたは第四級アミンで置換された  
 【0050】  
 【化105】



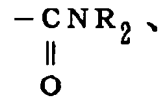
20

- で置換されたまたは未置換の複素環、  
 d) 5～7員炭素環または7～10員二環式炭素環であって、飽和でも不飽和でもよく、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナンまたはナフタレンであり、その炭素環が1つ以上の

- i) ハロ、  
 ii) -OR (ここで、RはHまたはC<sub>1-4</sub>, アルキルである)、  
 iii) )  
 【0051】  
 【化106】



- iv)  
 【0052】  
 【化107】



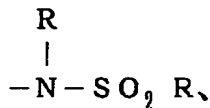
40

- v) -CH<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>、  
 vi) -SO<sub>2</sub> NR<sub>2</sub>、  
 vii) -NR<sub>2</sub>、  
 viii)  
 【0053】  
 【化108】

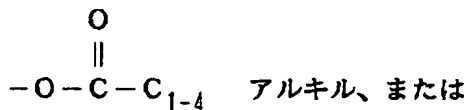


- 50 xi) C<sub>1-4</sub>, アルキル、

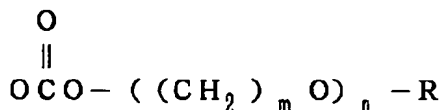
x) フェニル、  
xi)  $-CF_3$ 、  
xii)  $[0054]$   
[化109]



xiii)  $-OP(O)(OR_x)_2$  (ここで、 $R_x$ はHまたはアリールである)、または  
xiv) 1つ以上のアミン、第四級アミン、または $-OP(O)(OR_x)_2$ で置換された  
[0055]  
[化110]



[0056]  
[化111]



で置換されていてもまたは未置換であってよい、である)の化合物または医薬上許容され得るその塩と定義される。

[0057] 本発明の化合物中、A、G、B及びJ成分等是不斉中心を有してよく、ラセミ体、ラセミ混合物及び個々のジアステレオマーとして存在してよく、全ての型の異性体が本発明に含まれる。

[0058] 任意の変体(例えば、アリール、複素環、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $A^-$ 、 $n$ 、 $Z$ 等)が任意の構成成分または式I中に1回以上存在する場合、その各々の存在についての定義は全ての他の存在とは全く無関係である。また、置換基及び/または可変物の組合せは安定な化合物が得られる場合のみ可能である。

[0059] 特記しない限り、本明細書中では、「アルキル」とは、特定数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとし(Meはメチル、Etはエチル、Prはプロピル、Buはブチルである)；「アルコキシ」とは、指示した数の炭素原子が酸素ブリッジを介して結合されたアルキル基を表し；「シクロアルキル」とは、飽和環基例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル(Cyh)及びシクロヘプチルのような飽和環基を含むものとする。「アルケニル」または「アルキレン」とは、直鎖状または分枝状の立体構造を有し、鎖に沿って

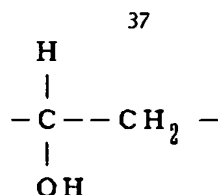
任意な安定な位置に1つ以上の不飽和炭素-炭素結合を有してよい炭化水素鎖、例えばエチニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル等を含むものとする。本明細書で使用する「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味し；「対イオン」とは、小さな、単一の負に荷電したイオン種、例えばクロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、トリフルオロアセテート、パークロレート、ナイトレート、ベンゾエート、マレート、タートレート、ヘミタートレート、ベンゼンスルホネート、等を表すために使用する。

[0060] 本明細書中では、特記しない限り、「アリール」とはフェニル(Ph)を意味するものとする。「炭素環」とは、全ての安定な5~7員炭素環または7~10員二環式炭素環を意味するものであり、そのいずれも飽和または部分不飽和であってよい。

[0061] 本明細書中では、特記しない限り、複素環とは、安定な5~7員の単環もしくは二環、または7~10員二環式複素環を表し、飽和でも不飽和でもよく、炭素原子及び1~3個のN、O及びSからなる群から選択したヘテロ原子を含有し、窒素及び硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は適宜第四級化されていてもよく、上記定義のいずれかの複素環がベンゼン環に融合した全ての二環基を包含する。複素環は安定な構造を生み出す任意のヘテロ原子または炭素原子のところで結合してよい。このような複素環要素の具体例には、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾイル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、及びオキサジアゾリルを含む。

[0062] 本発明化合物の1つの実施態様には、Bが独立して一度存在し、Zが0である式Iの化合物を包含する。この実施態様では、Qが、

[0063]  
[化112]

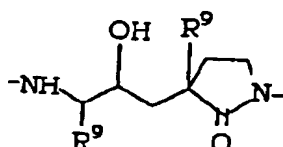


であることが好ましい。

【0064】本発明化合物の第二の実施態様には、Bが存在しない式Iの化合物を包含する。この実施態様では、Qが、

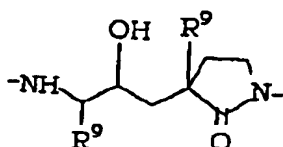
【0065】

【化113】



である化合物を包含する。

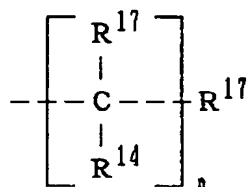
【0068】本発明化合物の第四の実施態様には、Gが、



であり、Bが存在しないかまたは一度だけ存在し、およびJが、

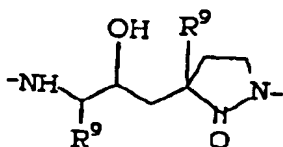
【0070】

【化116】



である式Iの化合物を包含する。

【0071】本発明化合物の第5の実施態様には、Aが、

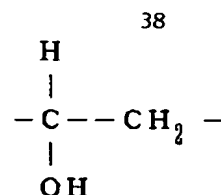


であり、Bが存在しないかまたは一度だけ存在し、およびJが、

【0074】

【化119】

\*



であることが好ましい。

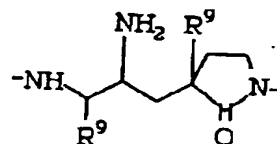
【0066】本発明化合物の第三の実施態様には、Gが、

10 【0067】

【化114】

\*

または

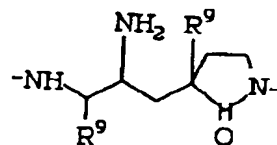


※【0069】

20 【化115】

※

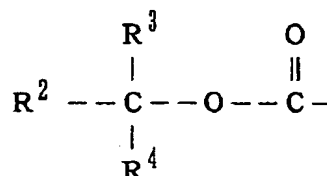
または



★【0072】

【化117】

30



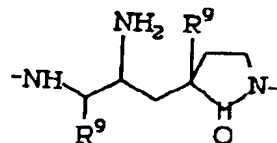
であり、Gが、

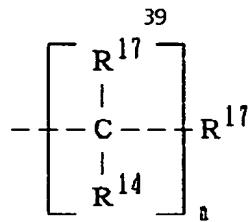
【0073】

【化118】

★40

または



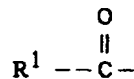


である式Iの化合物を包含する。

【0075】本発明化合物の第六の実施態様には、Aが、

【0076】

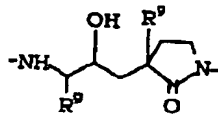
【化120】



であり、Gが、

【0077】

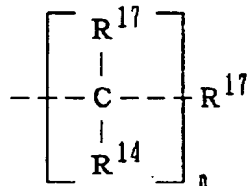
【化121】



であり、Bが存在しないかまたは一度だけ存在し、およびJが、

【0078】

【化122】



である式Iの化合物を包含する。

【0079】本発明の好適化合物には次のものを含む：

N' - [4 (RS) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホキシド)] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (R) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホン)] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (S) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルホン)] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (RS) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3

40

(S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ-4-シクロヘキシルブチル] - 3 (S) - (4-ヒドロキシフェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (RS) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (S) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルフィド)] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラノキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (R) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニルスルフィド)] - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラノキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (フェニル) - ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (R) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) - ブチル] - 3 (S) - (4- (2- (4-モルホリノ) - エトキシ) フェニル) メチル] - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (R) - (シス (3-ヒドロキシ-1-インダニル)) ] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラノキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (S), 2 (R) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラノキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [1-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンチル] - 3 (S) - [3 (S) - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (S) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (4- (2- (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル] - ピロリジン-2-オン; N' - [4 (S), 2 (S) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ-4- (シクロヘキシル) - ブチル] - 3



41

(S) - (4-ヒドロキシ-フェニルメチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [(4S), (2RS) - (3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾオキソチオピラニル)] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) - ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - (フェニルメチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [2(S) - イソプロピルエタノール] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニルアミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (フェニル) ブチル] - 3(S) - (フェニルメチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [(5S, 1'S) - (2 - (メチル) エチル-ジヒドロフラン-2 - (3H) - オン) イル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) - アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (フェニル) ブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [2(S) - イソプロピルエタノール] - 3(S) - [3(S) - [N - (4(R) - ヒドロキシ-3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [N - (3(S) - テトラヒドロフラノキシカルボニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (3, 6, 9, 12-テトラオキサトリ

42

デシルオキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (ベンジルオキシカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (2-キノリルカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (ベンジルオキシカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (2-キノリルカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (4-ビリジルカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (3-ビリジルカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (4-モルホリノカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ビロリジン-2-オン; N' - [1(R) - ヒドロキシ-3(R) - メチル-2-シクロペンチル] - 3(S) - [3(S) - [(N - (3-ビリジルカルボニル) - L-バリニル) アミノ] - 2(S) - ヒドロキシ-4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3(S) - ((4 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ビロリジン-2-オン; N'

43

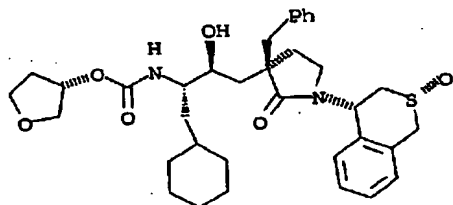
- [1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル - 2 - シクロベンチル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - ( (4 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ピロリジン - 2 - オン; N' - [ (5 S, 1' S) - (2 - (メチル) エチル - ジヒドロフラン - 2 - (3 H) - オン) イル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - ( (4 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ピロリジン - 2 - オン; もしくは N' - [ (5 S, 1' S) - (2 - (メチル) エチル - ジヒドロフラン - 2 - (3 H) - オン) イル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (3 - ビリジルカルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - フェニルメチルピロリジン - 2 - オン、である化合物またはその医薬上許容され得る塩もしくはエステル。

【0080】最も好ましい化合物には次のものを含む:

A:

【0081】

【化123】

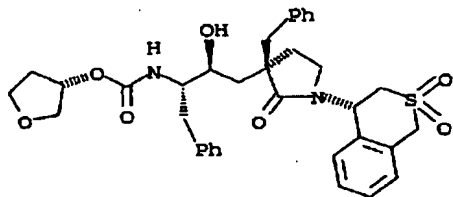


N' - [4 (S), 2 (R) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 - ベンゾオキソチオピラン) ] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフランキシカルボニル - アミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン - 2 - オン;

B:

【0082】

【化124】



N' - [4 (S) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 - ベンゾチオピランスルホン) ] - 3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフランキシカルボニル - アミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (フェニルブチル) - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン - 2 - オン;

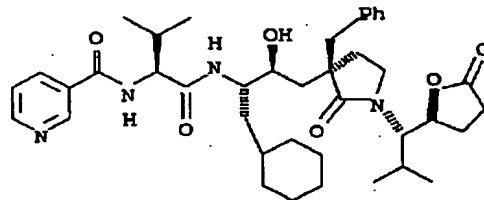
44

ル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン - 2 - オン;

C:

【0083】

【化125】

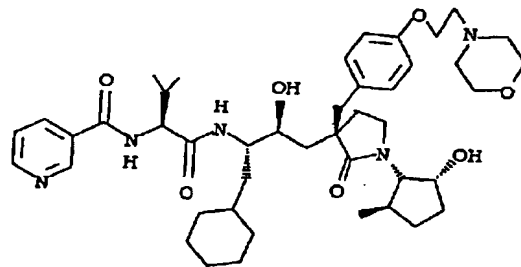


N' - [ (5 S, 1' S) - (2 - (メチル) エチル - ジヒドロフラン - 2 - (3 H) - オン) イル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (3 - ビリジルカルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (フェニルメチル) - ピロリジン - 2 - オン;

D:

【0084】

【化126】

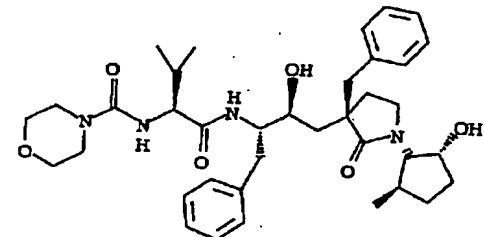


N' - [1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル - 2 - シクロベンチル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (3 - ビリジルカルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - ( (4 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル) - ピロリジン - 2 - オン;

E:

【0085】

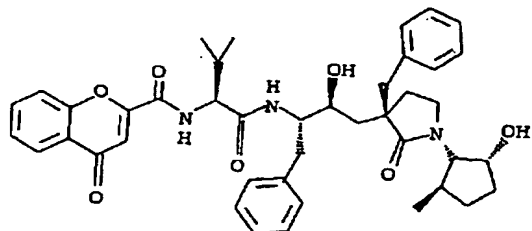
【化127】



N' - [1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル - 2 - シクロベンチル] - 3 (S) - [3 (S) - [ (N - (4 - モルホリノカルボニル) - L - バリニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 (S) - フェニルメチル - ピロリジン - 2 - オン;

F:

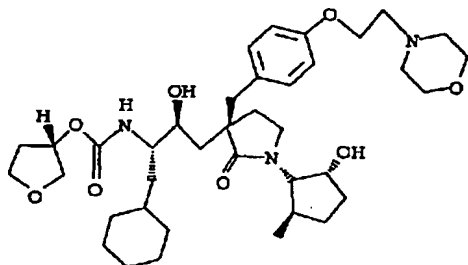
【0086】  
【化128】



N' - [1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル - 2 - シクロペンチル] - 3 (S) - [3 (S) - [N - (4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボニル) - L - バリニル] アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 (S) - フェニルメチル - ピロリジン - 2 - オン ;

G :

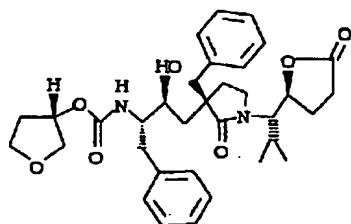
【0087】  
【化129】



N' - [1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル - 2 - シクロペンチル] - 3 (S) - [3 (S) - [N - (3 (S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (シクロヘキシル) ブチル] - 3 (S) - (4 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) フェニル) メチル - ピロリジン - 2 - オン ;

H :

【0088】  
【化130】



N' - [ (5 S, 1' S) - (2 - (メチル) エチル - ジヒドロフラン - 2 - (3 H) - オン) イル] - 3 (S) - [3 (S) - [N - (3 (S) - テトラヒドロ

フランキシカルボニル) アミノ] - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (フェニル) ブチル] - 3 (S) - フェニルメチル - ピロリジン - 2 - オン ; または医薬上許容され得るその塩。

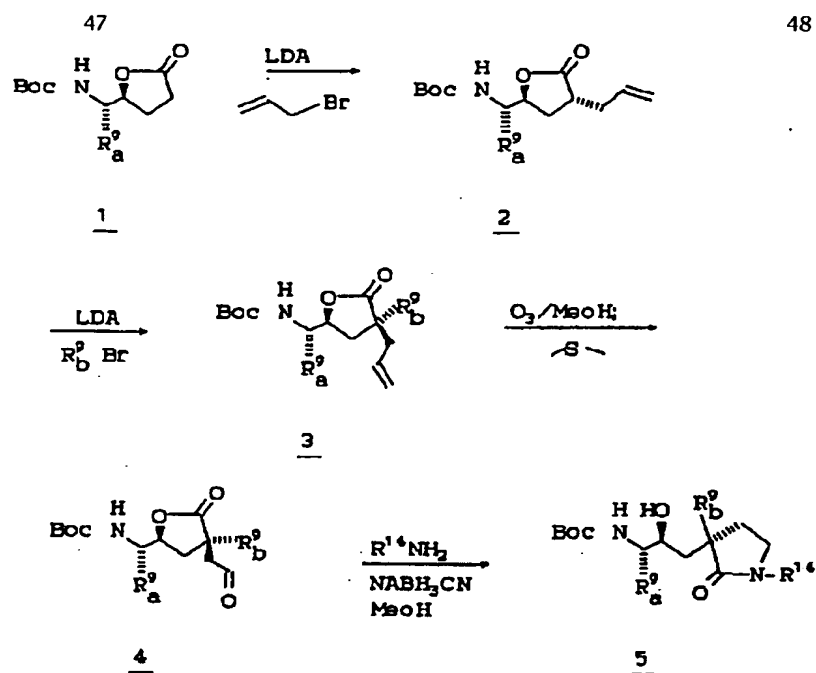
【0089】式Iの化合物の(水または油に可溶性または分散性の生成物の形態の) 医薬上許容され得る塩には、これらのペプチドの慣用の無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含み、これらは例えば無機または有機の酸または塩基から形成される。このような酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、蔞酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、及びウデカン酸塩を含んでいる。塩基塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩例えばナトリウム及びカリウム塩、アルカリ土類金属塩例えばカルシウム及びマグネシウム塩、有機塩基との塩例えばジシクロヘキシルアミン塩、N - メチル - D - グルカミン、及びアミノ酸例えばアルギニン、リシン、等との塩を含んでいる。また、塩基性窒素含有基を、低級アルキルハロゲン化物例えば塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチル；硫酸ジアルキル例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミル；長鎖ハライド例えば塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリル；アルアルキルハライド例えば臭化ベンジル及びフェネチル等を含んでいる。

【0090】式IのHIVプロテアーゼ阻害剤は構成成分のアミノ酸またはその類縁体からよく知られたペプチド類縁体合成方法に従って製造することができる。一般に、G置換基が生成されると、合成の残りは液相もしくは固相ペプチド合成のカップリング方法によるアミド結合形成の原理に従う。1つ以上の保護基の付加及び除去も一般的な方法である。

【0091】図式I

【0092】

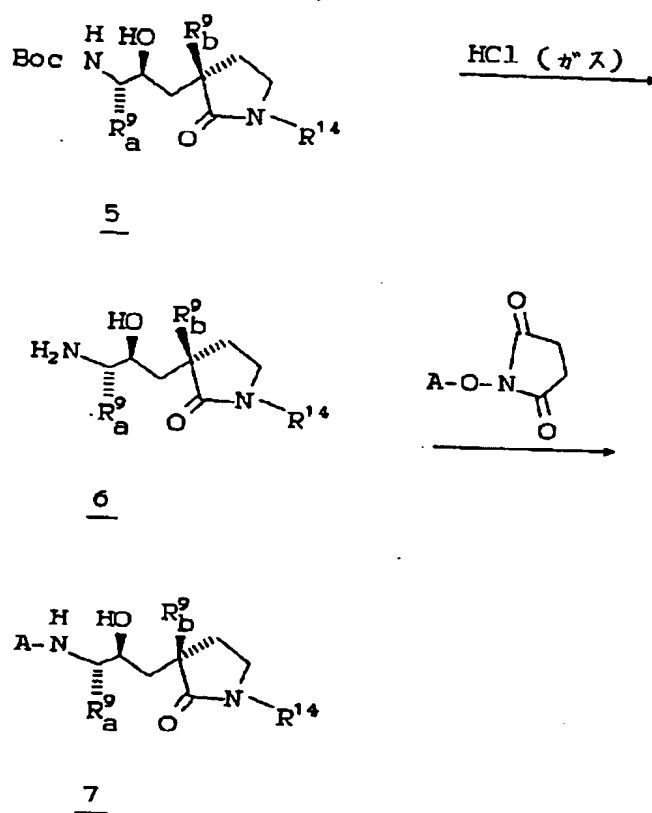
【化131】



図式 I を表 I の化合物について説明するが、これらに限 20\* [0094]  
定されるものではない。 [化132]

[0093] 図式 I I

\*

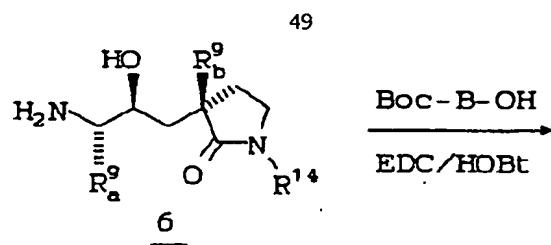


図式 I I を表 I I の化合物について説明するが、これら  
に限定されるものではない。

[化133]

[0095] 図式 I I I

[0096]

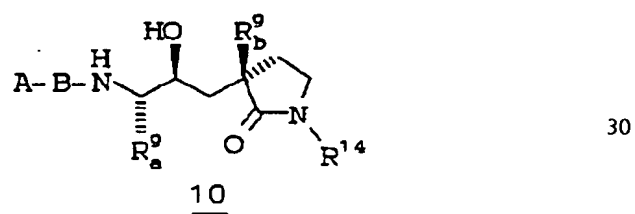
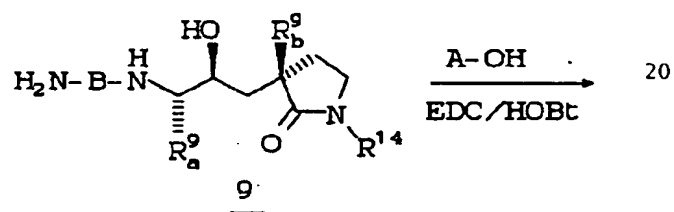
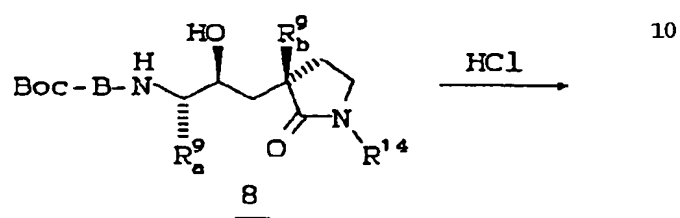


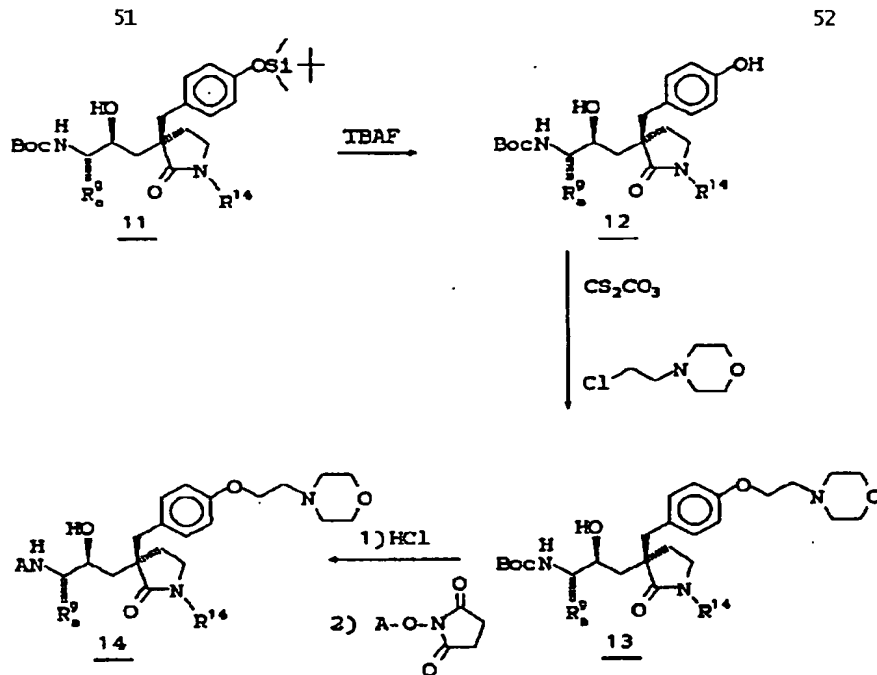
図式ⅠⅠⅠを表ⅠⅠⅠの化合物について説明するが、これらに限定されるものではない。

【0097】図式V1

【0098】

【化134】





本発明の化合物を形成するために使用するアミドカップリングは一般に、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-エチル、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのような試薬を使用するカルボジイミド法により実施される。アミドまたはペプチド結合を形成する他の方法には、酸塩化物、アジド、混合酸無水物または活性化エステルを介した合成経路を含むが、これらに限定されるものではない。一般に、液相アミドカップリングを実施するが、代わりに古典的なメリフィールド法による固相合成を使用することもできる。

【0099】保護基の選択は、一部は特別なカップリング条件により、一部は反応に関与するアミノ酸及びペプチド成分により決定される。このような通常使用されるアミノ保護基には、当業者によく知られているもの、例えばウレタン保護置換基例えばベンジルオキシカルボニル(カルボベンゾキシ)、p-メトキシカルボベンゾキシ、p-ニトロカルボベンゾキシ、t-ブチルオキシカルボニル等を含む。カルボキシ末端が反応を受けるアミノ酸のα-アミノ基を保護するためにはt-ブチルオキシカルボニル(BOC)を使用するのが好ましい。BOC保護基が比較的緩やかな酸例えばトリフルオロ酢酸(TFA)、または酢酸エチル中の塩化水素で容易に除去さ

れるため、BOCの使用が好ましい。

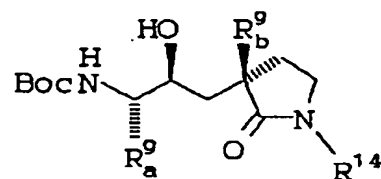
【0100】Thr、TyrまたはSer及びその類似体のOH基はBzl(ベンジル)基で保護でき、Lysのイブシロン-アミノ基はIPOC基または2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-CBZ)基で保護できる。IPOCまたは2-Cl-CBZの除去には一般にHFによる処理または接触水素化が使用される。

【0101】次の表は式Iの化合物の例を具体的に説明している。

【0102】表I

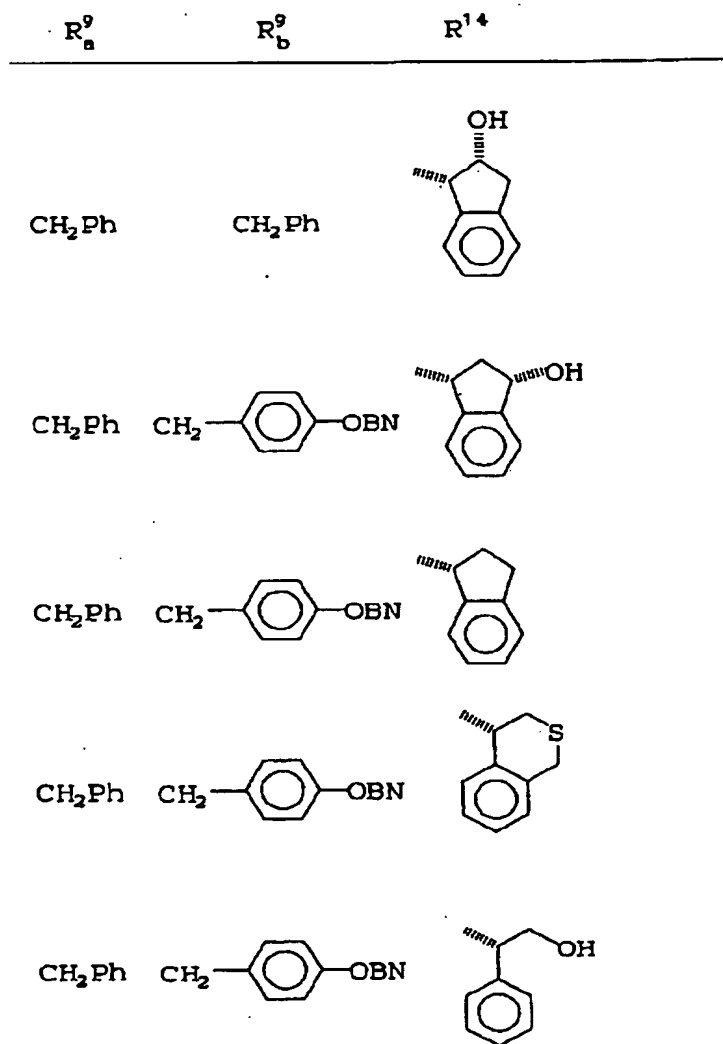
【0103】

【化135】



【0104】

【化136】

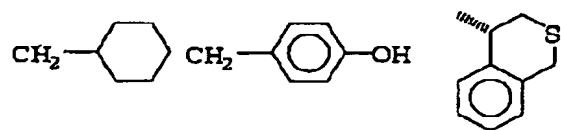
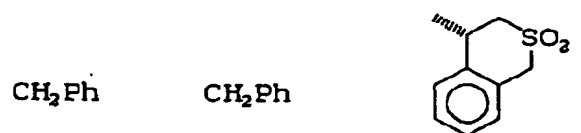
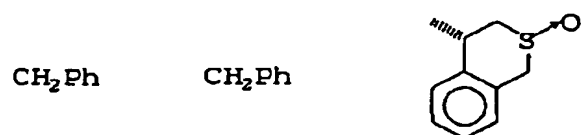
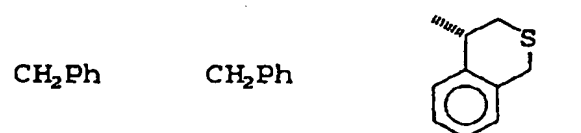
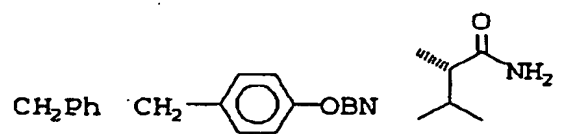


【0105】

【化137】

55

56

 $R_a^9$  $R_b^9$  $R^{14}$ 

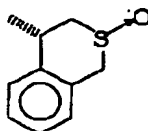
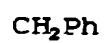
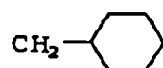
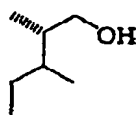
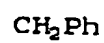
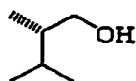
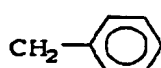
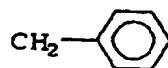
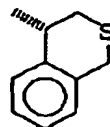
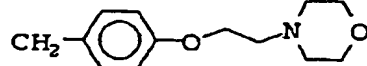
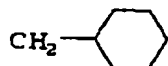
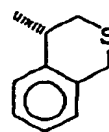
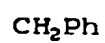
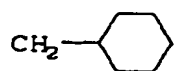
【0106】

【化138】



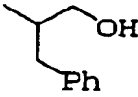
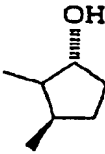



57  
 $R_a^9$  $R_b^9$  $R^{14}$ 

58



【0107】

【化139】

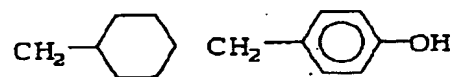
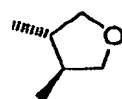
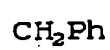
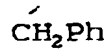
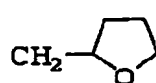
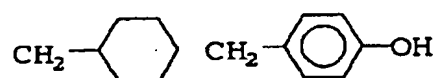
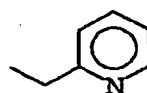
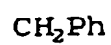
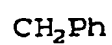
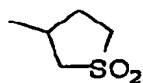
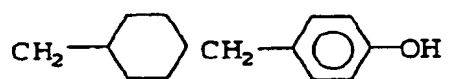
59 $R_a^9$	$R_b^9$	$R^{14}$
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	

【0108】

【化140】

61

62

 $R_a^9$  $R_b^9$  $R^{14}$ 

【0109】

【化141】

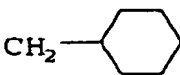
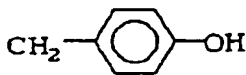
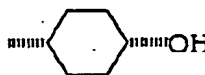
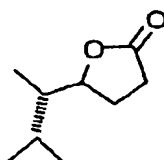
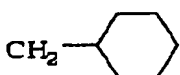
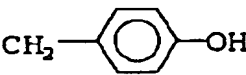
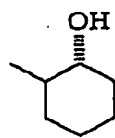
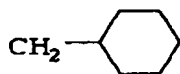
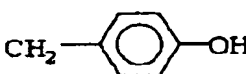
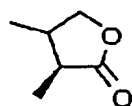
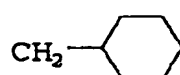
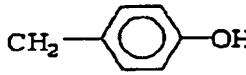
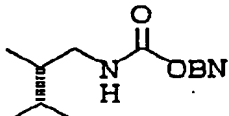
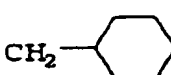
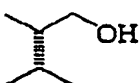
63 $R_a^9$	$R_b^9$	$R^{14}$
		
$CH_2Ph$	$CH_2Ph$	
		
		
		
	$CH_2Ph$	

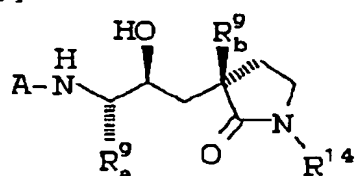
表 I I

【0110】

【化142】

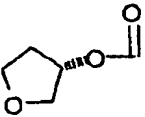
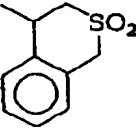
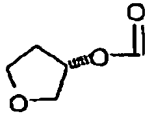
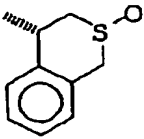
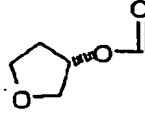
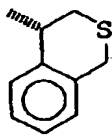
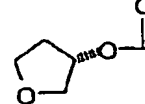

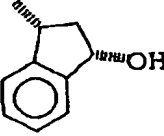
【0111】

40 【化143】



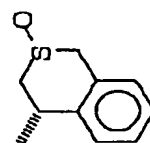
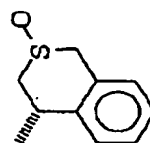
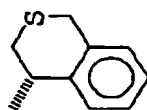
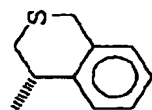
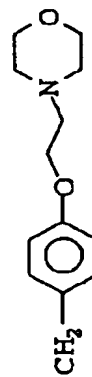
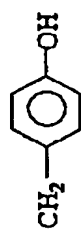
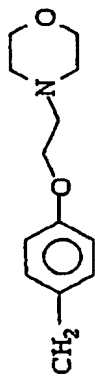
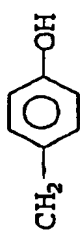
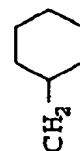
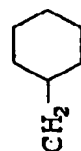
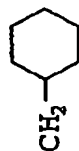
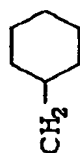
65

66

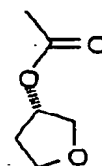
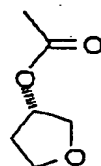
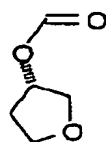
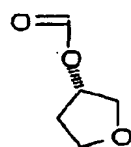
A	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>2</sub> Ph	

【0112】

【化144】

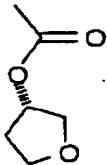
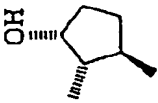
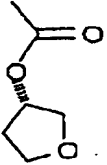
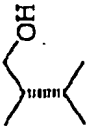
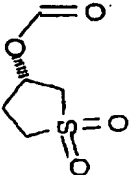

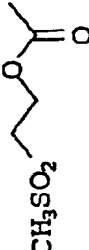
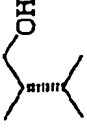
$R^{14}$  $R_b^0$  $R_a^0$ 

A



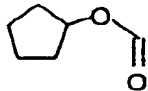
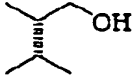
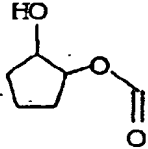
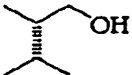
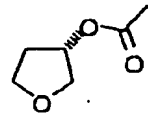
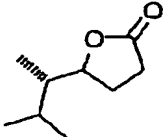
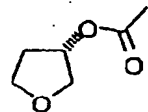
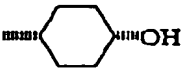
【0113】

【化145】

A	R <sup>9</sup> <sub>a</sub>	R <sup>9</sup> <sub>b</sub>	R <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	

【0114】

【化146】

A	<sup>71</sup> R <sub>a</sub> <sup>9</sup>	<sup>72</sup> R <sub>b</sub> <sup>9</sup>	<sup>72</sup> R <sub>b</sub> <sup>14</sup>
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	
	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	

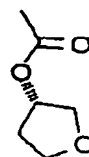
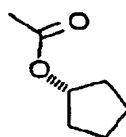
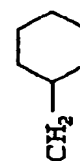
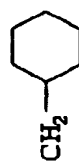
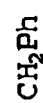
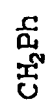
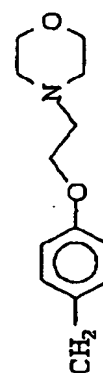
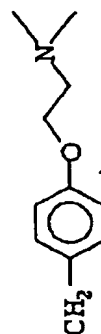
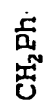
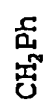
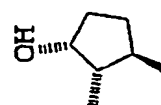
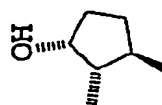
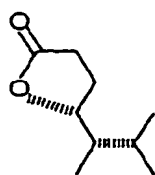
【0115】

【化147】



R<sup>14</sup>R<sup>9</sup><sub>b</sub>R<sup>9</sup><sub>a</sub>

A



【0116】

【化148】

(39)

75


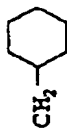
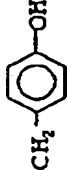
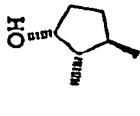
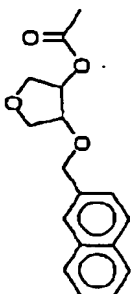


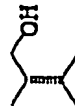
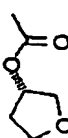


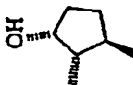
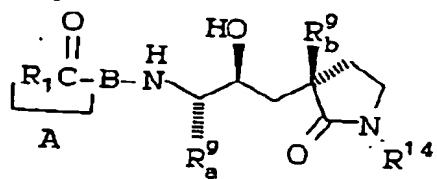
A	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>14</sup>
			
			
			

表111

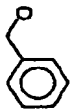
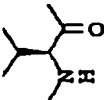
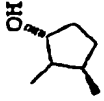

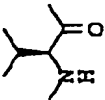
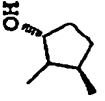
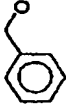
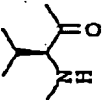


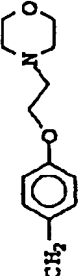
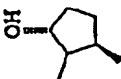

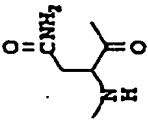


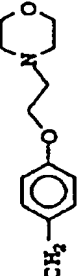
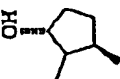

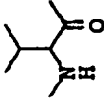


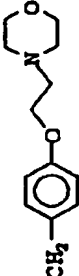
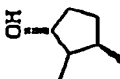
【0117】

【化149】



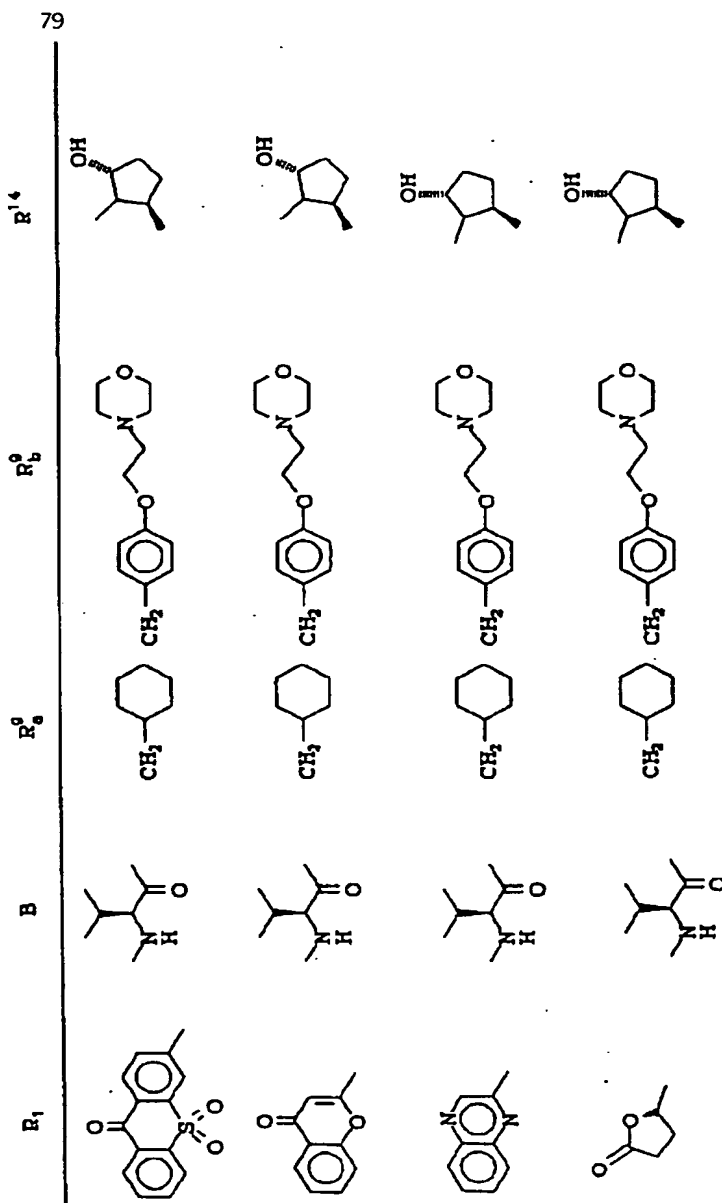
【0118】

【化150】

$R_1$	B	$R_2^0$	$R_3^0$	$R_4^0$	$R^{14}$
		$CH_2Ph$	$CH_3Ph$	$CH_2Ph$	
		$CH_2Ph$	$CH_3Ph$	$CH_2Ph$	
					
					
					

【0119】

【化151】



本発明化合物はHIVプロテアーゼの阻害、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)による感染の予防または治療、及びHIV感染の結果の病的状態例えばAIDSの治療に有用である。AIDSの治療またはHIV感染の予防もしくは治療とは、次のものを含むように定義されるが、それには限定されない：症状のあるまたはない広範囲のHIV感染状態すなわちAIDS、ARC(AIDS関連症候群)、及びHIVに実際に接したまたはその可能性がある状態の治療。例えば本発明化合物は、例えば、輸血、体液交換、虫刺され、誤って針を刺す、または手術中に患者の血液に触れることによりHIVに触れた疑いのある後のHIV感染の治療に有用である。

【0120】本発明では、不斉中心を有する化合物がラセミ体、ラセミ混合物、及び個々のジアステレオマーとして存在してよく、全ての異性体の型の化合物が本発明に含まれる。

【0121】これらの目的で、本発明化合物は、経口、非経口(皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入法を含む)、吸入噴霧、または直腸内で、慣用の毒性のない医薬品として許容される担体、助剤及びベヒクルを含む単位投与形態で投与できる。

40 【0122】従って、本発明により、HIV感染及びAIDSの治療法及び治療用組成物も提供される。治療には、このような治療を必要とする患者に、医薬品担体及び治療上有効量の本発明化合物またはその医薬品として許容される塩からなる医薬品組成物を投与することを含む。

【0123】これらの医薬品組成物は、経口投与可能な懸濁液または錠剤；鼻用スプレー；滅菌した注射用製剤例えば滅菌した注射用水性または油性懸濁液または座薬の形で投与できる。

50 【0124】懸濁液として経口投与する場合には、これ

らの組成物は医薬品処方業界でよく知られた手法で製造され、かさを与えるために微結晶性セルロース、懸濁剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘度増加剤としてメチルセルロース、及び当業界で公知の甘味剤／フレーバー剤を含むことができる。すぐに放出される錠剤として、これらの組成物は、当業界で公知の微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース及び／または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び潤滑剤を含んでよい。

【0125】鼻用エアゾールまたは吸入により投与する場合、これらの組成物は医薬品処方業界でよく知られている手法で製造し、当業界で公知のベンジルアルコールまたは他の好適な保存料、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または他の可溶化剤または分散化剤を使用して、食塩水溶液として製造することができる。

【0126】注射用溶液または懸濁液は、好適な、毒性のない、非経口用途に使用できる希釈剤または溶媒、例えばマンニトール、1, 3-ブタンジオール、水、リン

【0127】座薬の形で直腸内投与する場合、これらの\*

表<sup>1</sup>

#### A. 抗ウィルス剤

薬物名	製造業者	適応症
AL-721	Bibigen	ARC, PGL
BETASERON (β-インターフェロン)	Triton Biosciences	AIDS, ARC, KS
CARRISYN (ポリマンノアセテート)	Carrington Labs	ARC
CYTOVENE (ガンシクロビル)	Syntex	CMV
DDC (ジデオキシシチジン)	Hoffmann-La Roche	AIDS, ARC

<sup>1</sup> 略号：ADIS（後天性免疫不全症候群）；ARC（AIDS関連症候群）；CMV（サイトメガロウィルス、これは日和見感染を引き起こし、AIDS患者を失明させたり、死亡させる）；HIV（人免疫不全ウィルス、以前はLAV、HTLV-IIIまたはARVとして知られていた）；KS（カポジ肉腫）；PCP（ニューモノシスチスカリニ肺炎、日和見感染）；PGL（持続性全身性リンパ腺病変）。

\* 組成物は、好適な非刺激性賦形剤、例えば常温では固体だが、直腸腔内で液化及び／または溶解して、薬剤を放出するココアバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールと薬剤を混合して製造できる。

【0128】上記状態の治療または予防には、0.02～5.0または10.0g/日の用量レベルが有用であり、経口投与量はこの2～5倍高くなる。例えば、HIV感染は体重1kg当り10～50mgの本発明化合物を1日1～3回投与することにより有効に治療される。しかし、特定の患者に対しては具体的な投与量及び投与回数を変えることがあり、使用する具体的な化合物、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与方法及び投与時間、排泄速度、薬剤の組合せ、特別な状態の重症度、及び治療を受けている患者を含む種々の因子により変化する。

【0129】本発明はHIVプロテアーゼ阻害化合物と1つ以上のAIDS治療に有用な薬物との組合せにも関する。

【0130】例えば、本発明化合物を、下記の表に示すような抗ウィルス剤、免疫調整剤、抗生物質もしくはワクチンまたはそれらのその他の誘導体の形のもの合わせて投与することができる〔出典：Marketletter、1987年11月30日、pp26-27；GeneticEngineering News、1988年1月、第8巻、23〕。

【0131】

【表2】

<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
FOSCARNET (ホスホノギ酸三ナトリウム)	Astra AB	HIV 感染、CMV 網膜炎
HPA-23	Rhone-Poulenc Sante	HIV 感染
ORNIDYL (エフロルニチン)	Merrell Dow	PCP
PEPTIDE T (オクタペプチド配列)	Peninsula Labs	AIDS
RETICULOSE (ヌクレオホスホ蛋白質)	Advanced Viral Research	AIDS, ARC
RETROVIR advanced (ジドブジン; AZT)	Burroughs Wellcome	AIDS、 ARC 小児ADIS、 KS、無症状HIV、 重症ではないHIV 神経学的随伴症状
RIFABUTIN (アンサマイシン LM 427)	Adria Labs	ARC
(トリメトレキセート)	Warner-Lambert	PCP
UA001	Ueno Fine Chem Industry	AIDS, ARC
VIRAZOLE (リバビリン)	Viratek/ICN	AIDS、ARC、KS
WELLFERON ( $\alpha$ -インターフェロン)	Burroughs Wellcome	KS、HIV、RETROVIRと複合
ZOVIRAX (アシクロビル)	Burroughs Wellcome	AIDS、ARC、RETROVIRと複合

## B. 免疫調整剤

薬剤名	製造業者	適応症
ABPP	Upjohn	進行したAIDS
KS		
(プロピリミン)		
AMPLIGEN	DuPont	ARC、PGL
(ミスマッチRNA)	Hem Research	
(抗-ヒト $\alpha$ -インターフェロン抗体)	Advanced Biotherapy	AIDS、ARC、KS
コロニー刺激因子	Concepts	
(GM-CSF)	Sandoz Genetics	AIDS、ARC、HIV、KS
CL246, 738	Institute	
(CL246, 738)	American Cynamid	AIDS
IMREG-1		
IMREG-2	Imreg	AIDS、ARC、PGL、KS
IMUTHIOL	Imreg	AIDS、ARC、PGL、KS
(ジエチルジチオカルバメート)	Merieux Institute	AIDS、ARC

【0134】

\* \* 【表5】

薬剤名	製造業者	適応症
IL-2	Cetus	AIDS、KS
(インターロイキン-2)		
IL-2	Hoffmann-La Roche	AIDS、KS
(インターロイキン-2)	Immunex	
INTRON-A	Schering-Plough	KS
( $\alpha$ -インターフェロン)		
ISOPRINOSINE	Newport	ARC、PGL、HIV血清陽性患者
(イノシン プラノベックス)	Pharmaceuticals	
(メチオニン エンカファリン)	TNI	AIDS、ARC
	Pharmaceuticals	
MTP-PE	Ciba-Geigy	KS
(ムラミルトリペプチド)		
THYMOPENTIN (TP-5)	Ortho	HIV感染
(胸腺化合物)	Pharmaceuticals	
ROPERON	Hoffmann-La Roche	KS
( $\alpha$ -インターフェロン)		
(組換え体	Ortho	AIDS及びレトロウィルス治療
エリスロポイエチン)	Pharmaceuticals	に伴う重篤な貧血
TREXAN	DuPont	AIDS、ARC
(ナルトレキソン)		
TNF	Genentech	ARC、 $\gamma$ -インターフェロンと
(腫瘍壊死因子)		併用

【0135】

【表6】

## C. 抗生物質

薬剤名	製造業者	適応症
PENTAM 300	LypheMed	PCP
(ペンタミジン イセチオネート)		

## D. ワクチン

現在研究及び開発中の種々のADISまたはHIVワクチンのいずれも、本発明化合物またはその塩もしくは誘導体と共に、AIDS及びHIVにより引き起こされる同様の特性を有する疾患の治療または予防に使用できる。

【0136】本発明化合物とADIS抗ウィルス剤、免疫調整剤、抗生物質またはワクチンとの併用の範囲は上記表に限定されるものではなく、原則として、AIDS治療に有用な任意の医薬品組成物との任意の組合せを含むものである。

【0137】

【実施例】

## 実施例1

ヨウ化4-(*t*-ブチルジメチルシリル)-オキシベンジルの製造

ステップA: エチル-4-(*t*-ブチルジメチルシリル)-オキシベンゾエート

エチル4-ヒドロキシベンゾエート6.65g(40mmol, 1当量)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と共に丸底フラスコに加え、0℃とした。0℃で塩化*t*-ブチルジメチルシリル6.63g(44ミリモル、1.1当量)とイミゾール6.06g(89ミリモル、2.2当量)を反応混合物に加え、混合物を0℃で一晩攪拌した。反応混合物をEt<sub>2</sub>O 150mlで希釈した。有機層を10%HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると淡黄色の油が11.41g得られた。

【0138】ステップB: エチル-4-(*t*-ブチルジメチルシリル)-オキシベンジルアルコールの製造

ステップAの生成物(11.41g、41ミリモル、1当量)及び新しいEt<sub>2</sub>O 80mlを丸底フラスコに入れ、-78℃とした。Et<sub>2</sub>O中の1M LiAlH<sub>4</sub> 62ml(6.2ミリモル、1.5当量)を加え、混合物を-78℃で30分間攪拌し、1時間かけて0℃とし、反応混合物に2.35mlのH<sub>2</sub>O、2.35mlの15%NaOH、7.05mlのH<sub>2</sub>Oを順次滴加して反応を停止した。得られた白色の沈澱を濾別し、400mlのEt<sub>2</sub>Oで洗った。Et<sub>2</sub>Oを濃縮すると、淡黄色の油9.56gが得られた。

【0139】ステップC: 4-(*t*-ブチルジメチルシリル)-オキシベンジルプロミド

ステップBの生成物(4.13g、17.40mmol、1

当量)を60mlの新しい無水Et<sub>2</sub>Oに溶解し、燃焼乾燥させた300mlの丸底フラスコに移した。臭化リチウム10.75g(8.66ミリモル、0.50当量)及び2,4,6-トリジン275ml(20.78ミリモル、1.2当量)を室温に加えた。反応混合物を-78℃に冷却し、1.81mlのPBr<sub>3</sub>(19.05ミリモル、1.1当量)をシリンジを介してフラスコに加えた。反応物を0℃に温め、Ar下で2時間攪拌した。60ml飽和NaHCO<sub>3</sub>を加えて反応を停止した。有機層と水性層を分離し、水性層をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層を合わせ、塩水で2回洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると未精製生成物7.16gが得られた。ヘキサン及び酢酸エチルを溶出液として使用するクロマトグラフィーにより標記化合物が純粋な生成物として得られた。

【0140】ステップD: 4-(*t*-ブチルジメチルシリル)-オキシベンジルイオダイド

ステップCの生成物(4.01g、13.08mmol、1当量)を攪拌器を備えた丸底フラスコに入れた。アセトン75mlをNaIの3.91g(26.08ミリモル、1.99当量)と共に反応フラスコに加えた。反応混合物をAr下、光から保護して、2日間攪拌した。次に、反応混合物をアセトン35mlで希釈し、不溶物を濾別し、アセトンで洗った。アセトンを真空中で濃縮すると、緑色の油性の固体が得られた。残渣を100mlのEt<sub>2</sub>Oに取り、有機層をH<sub>2</sub>O、10%NaHSO<sub>4</sub>及びH<sub>2</sub>Oで洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると標記化合物4.12gが生成物として得られた。これは光保護下、フリーザ内で保存した。

## 【0141】実施例2

N'-(4R, S)-(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン)-3(S)-[3(S)-3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ]-2(S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシルブチル]-3(S)-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピロリジン-2-オンの製造

ステップA: (3R, 5S, 1'S)-3-アリル-5-[1-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシルエチル]ジヒドロフラン-2(3H)-オン

攪拌器を備えた燃焼乾燥した丸底フラスコに無水THF 50mlを加え、-78℃とした。ジイソプロピルアミン4.73ml(33.73ミリモル、2.1当量)をシリンジを介してフラスコに加え、次にヘキサン中の2.19M *n*-BuLiの15.03ml(32.90ミリモル、2.05当量)を加えた。-78℃で2時間、リチウムジイソプロピルアミドを発生させた。

【0142】無水THF 35ml中の(5S, 1'S)-5-[1-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルア



ミノ)-2-シクロヘキシルエチル]-ジヒドロフラン-2(3H)-オン5g(16.05ミリモル、1当量)を-78℃で30分かけて反応混合物に加え、反応混合物を1時間攪拌した。臭化アリル1.457ml(16.85ml、1.05当量)を-78℃でフラスコに加え、反応混合物を-50℃に温め、1時間攪拌した。氷酢酸:H<sub>2</sub>O(1:1)10mlを加えて、反応を停止し、Ar下で一晩攪拌した。

【0143】反応混合物をEt<sub>2</sub>Oの250mlで希釈し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、10%HC1、飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると、未精製生成物6.59gが得られた。未精製混合物を、ヘキサン:酢酸エチル(85:15)を溶出液として使用するクロマトグラフィーにかけると、純粋な生成物として標記化合物が得られた。

【0144】ステップB:(3R, 5S, 1'S)-3-アリル-(4-*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-フェニルメチル-5-(1-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシルエチル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン

攪拌器を備えた乾燥した丸底フラスコに無水THF 30mlを加え、-78℃とした。ジイソプロピルアミン2.41ml(17.16ミリモル、2.1当量)をシリンジを介してフラスコに加え、次にBuLiの7.65ml(16.75ミリモル、2.05当量)を加えた。-78℃で1時間半、リチウムジイソプロピルアミドを発生させた。

【0145】ステップAの生成物(2.87g、8.16mm、1当量)を-78℃で30分かけて反応混合物に加え、さらに-78℃で1時間攪拌した。

【0146】実施例1の生成物(2.99g、8.61ミリモル、1.06当量)を-78℃で加え、次に、反応混合物を-50℃に温め、-50℃で1時間攪拌した。フラスコに氷酢酸:H<sub>2</sub>O(1:1)10mlを加えて反応を止めると、黄色の生成物が得られた。反応混合物をAr下で一晩攪拌した。

【0147】反応混合物をEt<sub>2</sub>Oの200mlで希釈し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、10%HC1、飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると、未精製生成物5.63gが得られた。未精製生成物を、ヘキサン:酢酸エチル(90:10)を溶出液として使用するクロマトグラフィーにかけると標記化合物が純粋な生成物として得られた。

【0148】ステップC:(3R, 5S, 1'S)-3-エタナル-3-(4-*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-フェニルメチル-5-(1-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシルエチル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン

-78℃の約100mlのMeOH中にステップBの生成物(2.24g)を含む攪拌溶液に、反応混合物が明るい水色になるまでO<sub>2</sub>(g)を加えた。次に、反応混合物をArでバージし、室温に温めた。約1mlの硫化ジメチルを加え、混合物を一晩攪拌した。真空下で濃縮した後、反応混合物をトルエンからストリップし、高真空をかけると、生成物が黄色の泡として得られた。

【0149】ステップD:N'-(4R, S)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン)-3(S)-[3(S)-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシルブチル]-3(S)-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニルメチル]-ピロリジン-2-オン

乾燥させたフラスコに、ステップCの生成物(1.65g、2.87ミリモル、1当量)、(4R, S)-アミノ-3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン(0.52g、3.16ミリモル、1.1当量)、MeOH、及び4オングストロームの破壊してオープン乾燥させた分子ふるいを加えた。反応物をAr下で30分間攪拌し、水素化シアノホウ素ナトリウム0.27g(4.31ミリモル、1.5当量)を反応混合物に加え、次に4滴の氷酢酸を加えた。混合物をAr下、室温で一晩攪拌した。1N HC1の18mlを混合物に加え、約2時間攪拌を続けた。混合物を濾過し、白色の沈澱を酢酸エチルで洗った。水性層と有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮すると、未精製の褐色の生成物が得られた。未精製物質をクロマトグラフィーにかけると生成物として淡黄色の油が得られた。

【0150】ステップE:N'-(4R, S)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン)-3(S)-[3(S)-(3(S)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシルブチル]-3(S)-(4-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニルメチル)ピロリジン-2-オン

ステップDの生成物(1.83ミリモル、1当量)をAr下で15mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸3mlを加えた。反応混合物を室温まで温め、Ar下で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮すると、褐色の残渣が得られ、これを酢酸エチル100mlに取り、次に飽和NaHCO<sub>3</sub>及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮すると、褐色の油1.03gが得られた。順次、3(S)-テトラヒドロフランニルサクシンイミジルカーボネート(0.44g、1.91ミリモル、1.16当量)及び20mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と混合し、Ar下、室温で攪拌した。トリエチルアミン344μl(0.25g、2.48ミリモル、1.5当量)を加え、Ar下で反応を2

日間続けた。反応混合物を100mlのCHCl<sub>3</sub>で希釈し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、高真空をかけるとふわふわした固体が得られた。未精製物質を、

ヘキサン：酢酸エチル（5：1）を溶出液として使用するクロマトグラフィーにかけると、標記化合物が得られた。  
 【0151】ステップF：N'-(4R, S)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ)-2 (S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシル-ブチル]-3 (S)-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-ピロリジン-2-オン  
 THF中の1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液5.00ml（5.00ミリモル、5当量）を、ステップEの生成物0.74g（1.00ミリモル、1当量）を含有するフラスコに加えた。混合物をAr下で一晩攪拌した後、反応物を真空下で濃縮し、酢酸エチル100mlに取り、次に10%HC1、H<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗った。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮すると、未精製の濃褐色の生成物0.73g得られた。未精製生成物を、イソプロピルアルコール：CHCl<sub>3</sub>（3：97）を溶出液として使用するクロマトグラフィーにかけると、白色の泡状の固体として標記化合物が得られた。

#### 【0152】実施例3

N'-(4S)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ)-2 (S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシル-ブチル]-3 (S)-(4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)-ピロリジン-2-オンの製造  
 ステップA：クロロエチルモルホリン、遊離塩基  
 半分飽和したK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の溶液280mlにクロロエチルモルホリン塩酸塩（40g、FW=186.08）を溶解した。ヘキサン250mlをフラスコに加え、混合物を攪拌した。ヘキサン層を分離して除き、残りの水性層をヘキサンで抽出した。ヘキサン洗液を合わせ、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると、遊離塩基が液体として24.11g得られた。

【0153】ステップB：N'-(4S)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル)-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ)-2 (S)-ヒドロキシ-4-シクロヘキシル-ブチル]-3 (S)-(4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)-ピロリジン-2-オン

実施例2の生成物0.49g（0.78ミリモル、1当量）を1, 4-ジオキサン8mlに溶解した。1, 4-ジオキサン3mlを使用してビベットである量のクロロ

エチルモルホリンを加えた。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（s）を2.54g（7.8ミリモル、10当量）を1, 4-ジオキサン5mlと共にフラスコに加えた。反応混合物をArガス下、80℃で、激しく攪拌しながら、3時間加熱した。次に、混合物を室温に冷却し、濾過し、真空下で濃縮した。未精製生成物に高真空を一晩かけた。未精製生成物をクロマトグラフィー（イソプロピルアルコール：CHCl<sub>3</sub>（5：95）及びMeOH：CHCl<sub>3</sub>（5：95）で2回）にかけると、生成物が得られた。

【0154】C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Sの計算値：C, 64.27 ; H, 7.48 ; N, 5.44。

【0155】測定値：C, 64.33 ; H, 7.36 ; N, 5.60。

#### 【0156】実施例4

N'-[ (4S), (2RS)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾオキソチオピラニル) ]-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ)-2 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)-ブチル]-3 (S)-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-ピロリジン-2-オンの製造  
 室温で、11mlのMeOH中に実施例2の生成物（105mg、0.17ミリモル、1当量）を含む攪拌溶液に、364mgのNaIO<sub>4</sub>（1.7ミリモル、10当量）及び10mlのH<sub>2</sub>Oを加えた。反応物を1時間攪拌し、真空下で濃縮すると、黄白色のスラリーが得られた。次に、反応混合物を酢酸エチルに溶解し、水性層を分離して除去した。酢酸エチル層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ストリップすると未精製生成物150mgが得られた。未精製生成物を、溶出液としてMeOH：CHCl<sub>3</sub>（5：95）を使用するクロマトグラフィーにかけ、次にEt<sub>2</sub>Oで粉砕すると、精製した生成物が得られた。

【0157】C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sについての計算値：C, 63.83 ; H, 7.38 ; N, 4.25。

【0158】測定値：C, 63.84 ; H, 7.11 ; N, 4.35。

#### 【0159】実施例5

N'-(4S), (2RS)-(3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾオキソピラニル)-3 (S)-[3 (S)-(3 (S)-テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ)-2 (S)-ヒドロキシ-4-(シクロヘキシル)-ブチル]-3 (S)-(4-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)フェニル)メチル)-ピロリジン-2-オンの製造

実施例3の生成物を実施例4の手順で酸化すると標記化合物が得られる。

【0160】C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Sについての計算値：C, 59.38 ; H, 6.89 ; N, 4.97。

【0161】測定値：C, 59.01 ; H, 6.72 ; N, 5.3

6.

## 【0162】実施例6

N' - [(5S, 1'S) - (2-(メチル)エチルジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - (1, 1'-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 3(S) - ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ピロリジン-2-オンの製造

ラクトン、(5S, 1'S) - 5-(1' - ((1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ) - 2-(メチル)-プロピル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン (0.059g, 0.23ミリモル) を酢酸エチル10mlに溶解し、磁石の攪拌棒を含む20mlの丸底フラスコに入れた。攪拌し、氷浴を使用して0℃に冷却しながら、N<sub>2</sub>ガス流を溶液に通した。次に、温度を5℃以下に維持しながら、飽和するまでHClガスをバブリングさせた。攪拌を10分間続けた。溶媒を減圧下で除去すると、白色の粉末が得られ、それを10mlのMeOHに再溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下においた。この攪拌混合物に氷酢酸1滴を加え、4オングストローム分子ふるいを加えてから、アルデヒド、(3R, 5S, 1'S) - 3-エタナール-3-フェニルメチル-5-(1' - ((1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ) - 2-フェニルエチル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オンを加えた。10分間攪拌を続け、次にNaCNBH<sub>3</sub> (0.1g, 0.23ミリモル)を加え、次いで、18時間攪拌した。10mlの10%クエン酸溶液を使用して反応を停止し、30分間攪拌した。次に、混合物を水で希釈し、3×20mlの酢酸エチルで溶出した。有機層を合わせて、水、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び塩水で洗った。この溶液を次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を除去した。未精製反応生成物を分離用薄層クロマトグラフィー(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)にかけると、標記化合物が0.023g (0.04ミリモル、17%)得られた。M. P. = 78~80℃。

## 【0163】実施例7

N' - [(5S, 1'S) - (2-(メチル)-プロピル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - (テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ピロリジン-2-オンの製造

実施例6の生成物(0.019g, 0.033ミリモル)を酢酸エチル10mlに溶解し、N<sub>2</sub>流下で0℃に冷却した。溶液をHClガスで処理し、上記のように仕上げると、アミン-HCl塩が得られた。この塩をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>10mlに溶解し、そこにトリエチルアミン(0.0066g, 0.0092ml, 0.066ミリモル)を加え、次に3-(S)-テトラヒドロフランニル

サクシンイミジルカーボネート(0.008g, 0.033ミリモル)を加えた。反応物を4時間攪拌し、10%クエン酸溶液10mlに注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を合わせ、クエン酸、水、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び塩水で洗った。次に、溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を除去した。分離用薄層クロマトグラフィー(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製すると、標記化合物0.016g (0.026ミリモル、82%)が得られた。

【0164】融点=72~74℃。

## 【0165】実施例8

(5R, 1'S) - 5-(1' - ((1, 1'-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 2-(メチル)-プロピル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)の製造

(5S, 1'S) - 5-(1' - ((1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ) - 2-(メチル)-プロピル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン0.03g, 0.12ミリモルを、磁石の攪拌棒とN<sub>2</sub>アダプタを具備する25mlの丸底フラスコに入れ、メタノール5mlに溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴で-78℃に冷却した。ジメチルアミンガスを反応容器に吹き込み、全量を2倍とした。容器のストッパを締め、反応混合物を18時間攪拌した。次に、溶媒を除去すると、アルコール、N, N-ジメチル-4(S)-ヒドロキシ-5(S) - (1, 1'-ジメチルエトキシカルボニルアミノ) - 6-メチルヘプタンアミド0.036g (0.12ミリモル)が得られ、これはさらに精製することなく使用した。

【0166】次に、このアルコールをN<sub>2</sub>アダプタと磁石の攪拌棒を具備した1mlの丸底フラスコ中の0.2ml無水ピリジンに溶解した。これに、塩化メタンスルホン0.016g (0.011ml, 0.14ミリモル)を加え、室温で48時間混合物を攪拌した。次に、ピリジンを真空中で除去し、暗色の残渣を酢酸エチルと10%クエン酸で分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、10%クエン酸、水、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び塩水で洗った。次に、溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を除去すると、標記化合物0.013g (0.051mmol, 42%)が得られた。

## 【0167】実施例9

N' - [(5R, 1'S) - (2-(メチル)-プロピル-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン)イル] - 3(S) - [3(S) - (3(S) - (テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ) - 2(S) - ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - 3(S) - フェニルメチル-ピロリジン-2-オンの製造

実施例8の生成物を酢酸エチル5mlに溶解し、上記のようにHClガスで処理すると、アミンが得られ、これを磁石の攪拌棒とN<sub>2</sub>アダプタを具備する5mlの丸底

フラスコ中の2 ml MeOHに溶解した。この混合物にアルデヒド、(3R, 5S, 1'S)-3-エタナール-3-フェニルメチル-5-(1-(3(S)-テトラヒドロフランキシ)カルボニルアミノ)-2-フェニルエチル)-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン(0.021 g, 0.05ミリモル)、氷酢酸1滴、及びいくらかの4オングストローム分子ふるいを加えた。反応物を2時間攪拌した。次に、NaCNBH<sub>3</sub>(0.0032 g, 0.055ミリモル)を加え、反応物をさらに18時間攪拌した。反応物を実施例8に記載のように仕上げ、得られた生成物を分離用薄層クロマトグラフィーにかけると、標記化合物0.009 g(0.016ミリモル, 32%)が得られた。

#### 【0168】実施例10

N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(3(S)-テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オンの製造

ステップ1: (3R, 5S, 1'S)-3-アリル-フェニルメチル-5-(1-(1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチル)-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン

デジタル温度計を備えた500 mlの燃焼乾燥した、3つ首丸底フラスコ中で、ジイソプロピルアミン(7.28 ml, 52ミリモル)及び新しく蒸留したTHF(15 ml)をAr雰囲気下で混合した。溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.5M, 20.4 ml, 51ミリモル)をシリンジでフラスコに入れた。不均一な混合物を0℃に温め、この時点で溶液を再度-78℃に冷却し、温度を-65℃以下に維持しながら、THF 15 ml中の(3R, 5S, 1'S)-3-アリル-5-(1-(1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチル)-ジヒドロフラン-2-(3H)-オンを二股針を介して加えた。黄色の溶液を-45℃に1時間半温め、次に-78℃に再度冷却した。温度を-78℃に維持しながら、臭化ベンジル(5.8 ml, 48.6ミリモル)を滴加した。1時間半またはTLC(25%酢酸エチル/ヘキサン)により出発物質が存在しないことが示されるまで、反応物を-78℃で攪拌した。クエン酸水溶液(10%, 20 ml)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を100 mlの酢酸エチルに注ぎ、層を分離した。水性層を20 ml酢酸エチルで洗った。有機層を合わせ、H<sub>2</sub>O(20 ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20 ml)、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。水性層を酢酸エチル(20 ml)で再度抽出し、有機層を合わせた。溶媒を蒸発させると、粘性な黄色の油が得られ、20%酢酸エチル/ヘキサンでクロマトグラフィーにかけると、純粋な生成物7.5 g(収率72%)が得られた。

【0169】ステップ2: (3R, 5S, 1'S)-3-エタナール-3-フェニルメチル-5-(1-(1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチル)-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン

ステップ1からのラクトン(2.899 g, 6.85ミリモル)をMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml, 4:1)に溶解した。溶液を-78℃に冷却し、深青色が10分間続くまでオゾン溶液内にバブリングさせた。フラスコの過剰なオゾン进行をバブリングさせた後、硫化ジメチル4 mlを加え、反応物を室温に温め、48時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を10%アセトン/CHCl<sub>3</sub>中のクロマトグラフィーを2回にかけると所望のアルデヒドが1.95 g(65%の収率)得られた。

【0170】ステップ3: N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(1, 1'-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-3(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン

上記ステップ2で製造した(3R, 5S, 1'S)-3-エタナール-3-フェニルメチル-5-(1-(1, 1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチル)-ジヒドロフラン-2-(3H)-オン(1.388 g, 3.18ミリモル)をMeOH(20 ml)に溶解した。活性化した3A分子ふるい(粉末)及びMeOH(5 ml)に溶解したS(+)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール(0.4276 g, 3.65ミリモル)を混合物に加え、室温で2時間イミンを形成させた。NaCNBH<sub>3</sub>(0.319 g, 5.08ミリモル)をフラスコに加え、次に氷酢酸1 mlを加えた。反応をアルゴン下で一晩進めた。10%クエン酸を加えて過剰のNaCNBH<sub>3</sub>を除去し、得られたスラリーを2時間攪拌した。MeOHを蒸発させて、残った残渣を酢酸エチルに取り、塩水(40 ml)及び10%クエン酸(30 ml)で洗った。水性層を酢酸エチル(6×100 ml)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を5%MeOH/CHCl<sub>3</sub>でのフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、所望生成物が0.819 g(収率49%)得られた。融点165~167℃。

【0171】C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>についての計算値: (52.47067): C 70.96; H, 8.45; N, 5.34。

【0172】測定値: C, 70.81; H, 8.40; N, 5.27。

【0173】ステップ4: N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(3(S)-テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン

上記ステップ3の生成物(84 mg, 0.16ミリモ

ル)を3mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(1.23ml、16ミリモル)を加え、反応物を45分間攪拌した。この時点で出発物質は存在しないことがTLCから判明した。溶媒を蒸発させ、油状残渣を1mlのCHCl<sub>3</sub>に溶解し、トルエン(20ml)で共沸させた。残渣を無水エタノール1mlに溶解し、トルエン(5ml)で共沸させ、真空下で脱水した。

【0174】TFA塩を3(S)-テトラヒドロフランサクシンイミジルカーボネート(40.4mg、0.176ミリモル)と共にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)に溶解した。トリエチルアミン(0.027ml、0.192ミリモル)をシリンジを介して加え、一晚室温に温めながら反応を進めた。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(12%アセトン/CHCl<sub>3</sub>)で精製した。生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させてさらに精製すると所望生成物44mgが得られた。

【0175】融点136~137℃。

#### 【0176】実施例11

N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(4(RS)-ベンジルオキシ-3(RS)-テトラヒドロフランオキシ-カルボニル-アミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オンの製造

ステップ1: 4(RS)-ベンジルオキシ-3(RS)-テトラヒドロフランサクシンイミジル  
500mlの丸底フラスコに3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン(18.73g、180ミリモル)、ベンズアルデヒド(20ml)、p-トルエンスルホン酸(0.5g)及びトルエン(200ml)を入れた。フラスコにはディーンスターク装置、還流コンデンサが備えられており、ディーンスタークトラップに水が集められなくなるまで4時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、Na(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O及び飽和NaClで洗った。脱水し、揮発性物質を除去した後、残った黄色の油を精製せずに次のステップに使用した。500mlの丸底フラスコ中で、上記で得た黄色の油を-78℃に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、順次TiCl<sub>4</sub>(180ml、1M溶液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)及びトリエチルシラン(27ml)で処理した。反応物をその温度で1時間攪拌し、次に1時間にわたり0℃に温め、さらに2時間攪拌した。氷冷した飽和NaHCO<sub>3</sub>に注いで反応を停止した。層を分離し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水した。水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×200ml)で再度抽出し、合わせて、NaClで洗い、最初の有機抽出物と合わせた。生成物をフラッシュLCで精製すると無色の油が得られた。4(RS)-ベンジルオキシ-3(RS)-ヒドロキシテトラヒドロフラン(2.88g)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)に溶解し、0℃に冷却した。COC1

(トルエン中12.5%)の溶液を添加漏斗を介して5分間添加した。得られた溶液を徐々に室温に温めて24時間熟成させた。アルゴンを15分間溶液に通してから、水吸引圧力で全ての揮発物質を除去した。未精製油をトルエン(2×10ml)で共沸させ、さらに精製することなく使用した。未精製のクロロホルムを0℃に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した。この冷却した溶液にN-ヒドロキシサクシンイミド(1.7g)及びトリエチルアミン(2.1ml)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、次に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>、NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。酢酸エチル/ヘキサン混合物を使用するフラッシュLCにより、4(RS)-ベンジルオキシ-3(RS)-ヒドロキシテトラヒドロフランと共に、低収率で所望の化合物が得られた。

【0177】ステップ2: N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-アミノ-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチルメチル-ピロリジン-2-オン塩酸塩

N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オンをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、0℃に冷却した。無水エーテルをHClガスで飽和させ、得られた溶液の等量をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に加えた。混合物を2時間またはTLCにより出発物質が認められなくなるまで攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を真空下で脱水した。

【0178】ステップ3: N'-[2(S)-3-メチル-1-ブタノール]-3(S)-[3(S)-(4(RS)-ベンジルオキシ-3(RS)-テトラヒドロフランオキシカルボニルアミノ)-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジノン

ステップ2で得られた塩酸塩(50mg、0.099ミリモル)をステップ1からのシス-ヒドロキシフランカーボネート(100mg、0.148ミリモル)と共にDMF(1ml)に溶解した。混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.015ml、0.109ミリモル)を加えた。4時間後に溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を30mlの酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗った。水性層を酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濾過し、濃縮した後、油を5%イソプロパノール/CHCl<sub>3</sub>でのフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、生成物(1:1のジアステレオマー混合物)が50mg得られた。

【0179】融点50~60℃。

#### 【0180】実施例12

N' - [2 (S) - 3 - メチル - 1 - ブタノール] - 3  
(S) - [3 (S) - (4 (RS) - ヒドロキシ - 3  
(RS) - テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ)  
- 3 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ブチル] - 3  
(S) - フェニルメチルピロリジン - 2 - オンの製造  
N' - [2 (S) - 3 - メチル - 1 - ブタノール] - 3  
(S) - [3 (S) - (4 (RS) - ベンジルオキシ -  
3 (RS) - テトラヒドロフランキシカルボニルアミノ  
- 3 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ブチル] - 3  
(S) - フェニルメチル - ピロリジン - 2 - オン (ジア  
ステレオマー混合物) を 10%炭素担持Pdを含有する  
95%エタノール2mlに溶解した。混合物を水素を充  
填した風船下で一晩水素添加した。触媒を濾過し、濾液  
を濃縮した。残渣を10%イソプロパノール/CHCl<sub>3</sub>  
、中でのフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、  
白色の固体22mgが集まり、エーテル/ヘキサンを使用  
して再結晶させてさらに精製すると、最終精製物13  
mgが得られた。

【0181】融点140~141℃。

#### 【0182】実施例13

N' - (2 (S) - シクロペンチル - 1 (R) - ヒドロ  
キシ - 3 (R) - メチル) - 3 (S) - [3 (S) -  
(3 (S) - テトラヒドロフランキシカルボニルアミ  
ノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ブチル]  
- 3 (S) - [4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ)  
フェニルメチル] - ピロリジン - 2 - オンの製造  
ステップ1: アルデヒドの製造

(3R, 5S, 1'S) - 3 - アリル - 5 - ((4 - t  
- ブチル - ジメチルシリル) オキシ) フェニルメチル -  
5 - (1 - ((1, 1' - ジメチルエトキシカルボニ  
ル) アミノ) - 2 - シクロヘキシルエチル) - ジヒドロ  
フラン - 2 (3H) - オンをMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(10:1)に溶解し、-78℃に冷却した。深青色  
が維持されるまでオゾンがこの溶液にバブリングさせ  
た。次に、アルゴンガスをこの溶液にバブリングさせて  
過剰のオゾン进行バジした。-78℃で、硫化ジメチル  
(4ml)を加え、溶液を室温に温めた。溶液をさらに  
3時間攪拌し、次に溶媒を除去し、残渣をフラッシュL  
C(3:1ヘキサン:EtOAc)で精製すると、生成  
物が3.43g得られた。

【0183】ステップ2: N' - [2 (S) - シクロペ  
ンチル - 1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル] -  
3 (S) - [3 (S) - (1, 1 - ジメチルエトキシカル  
ボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニ  
ル - ブチル] - 3 (S) - [4 - (ヒドロキシ) フェニ  
ルメチル] - ピロリジン - 2 - オン

上記ステップ1からのアルデヒド(0.711g, 1.  
24ミリモル)、2 - アミン - 3 - メチル - シクロペン  
タノールHCl(0.208g, 1.37ミリモル)及び  
活性化した3A分子ふるい(粉末)を乾燥させた

25mlの攪拌棒付き丸底フラスコに入れた。MeOH  
(3ml)を加え、この混合物を30分間攪拌した。溶  
液にNaCNBH<sub>3</sub>(0.233g, 3.72ミリモ  
ル)、次に氷酢酸(10当量)を加え、反応物を一晩攪  
拌した。14時間後、HPLCは、少量の発物質のアル  
デヒドが存在することを示したので、さらに20mg  
のアミンHClを加え、反応物をさらに2時間攪拌し  
た。溶液を濾過し、濾液を10%クエン酸(4ml)で  
処理した。次に、MeOHをロータリーエバポレータで  
除去し、溶液をN NaOHにより溶液を塩基性にし  
た。混合物をCHCl<sub>3</sub>(3×30ml)で抽出し、合  
わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。全ての揮発物質を除去し  
て、残った残渣(800mg)をトルエン(6ml)に  
溶解し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(50m  
g)に露出した。この溶液を一晩80℃に加熱した。室  
温に冷却すると、反応物を濃縮し、残りの油をTHF/  
1N HCl(4:1)に溶解し、72時間攪拌した。  
反応物を固体NaHCO<sub>3</sub>(60mg)で中和し、濃縮  
した。水性残渣をEtOAc(3×40ml)で抽出し  
た。有機層を集め、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。未精製生成  
物をフラッシュLC(1:1EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
で精製すると、所望のフェノールが540mg得  
られた。

【0184】ステップ3: N' - (2 (S) - シクロペ  
ンチル - 1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル) -  
3 (S) - [3 (S) - (1, 1 - ジメチルエトキシカル  
ボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニ  
ル - ブチル] - 3 (S) - [4 - (2 - (4 - モルホリ  
ニル) エトキシ) - フェニルメチル] - ピロリジン - 2  
- オン

ステップ2からのフェノール(0.350g, 627ミ  
リモル)、クロロエチルモルホリン(0.468g,  
3.13ミリモル)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.68g,  
2.089ミリモル)を50mlの丸底フラスコに入  
れ、無水ジオキサン(6ml)に溶解した。この溶液を  
アルゴン雰囲気下、80℃で(コンデンサ下で)一晩攪  
拌した。14時間後、室温に冷却し、CHCl<sub>3</sub>(20  
ml)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、濃い(5  
%)NH<sub>4</sub>OHを含有する95/5のEtOAc/Me  
OHのフラッシュLCで精製すると、生成物350mg  
が得られた。

【0185】ステップ4: N' - [2 (S) - シクロペ  
ンチル - 1 (R) - ヒドロキシ - 3 (R) - メチル] -  
3 (S) - [3 (S) - (3 (S) - テトラヒドロフラ  
ノキシカルボニルアミノ) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4  
- フェニル - ブチル] - 3 (S) - [4 - (2 - (4 -  
モルホリニル) エトキシ) - フェニルメチル] - ピロリ  
ジン - 2 - オン

ステップ3からの生成物(0.310g)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(5ml)に溶解し、飽和HCl/EtOAc溶液(20

m l)に加えた。得られた溶液を2時間攪拌し、その後、反応の完了をHPLCで判定した。反応物を濃縮するとHCl塩が350mg得られた。この塩を7mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、3(S)-テトラヒドロフランサクシンイミジルカーボネート(0.155g、0.679ミリモル)、次にトリエチルアミン(0.16ml、1.14ミリモル)を加えた。反応物を2時間攪拌し、濃縮し、濃い(5%)NH<sub>4</sub>OHを含有する95/5のCHCl<sub>3</sub>/MeOHでのフラッシュLCで精製すると、生成物240mg及び混合画分60mgが得られた。60mgを同じ溶媒系で再精製し、合わせ、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で脱水すると、所望生成物246mgが得られた。

【0186】融点52℃(分解)。

#### 【0187】実施例14

N'-(2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル)-3(S)-[3(S)-[N-(カルボベンジルオキシカルボニルアミノ-(L)-バリニル)]-3(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-[4-(2-(4-モルホリニル)エトキシ)-フェニルメチル]-ピロリジン-2-オンの製造

先行実施例の手順に従って、先行実施例のステップ4からのHCl塩(0.5g、0.776ミリモル)、HOBt(0.167g、1.24ミリモル)、EDC(0.238g、1.24ミリモル)及びCBZ-バリニン(0.243g、0.97ミリモル)を50mlの丸底フラスコ内で合わせ、DMF(10ml)に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、シリンジを介してトリエチルアミン(0.36ml、2.6ミリモル)を加えた。反応物を、徐々に室温に近づけながら、一晩攪拌した。14時間後、反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>(2×20ml)で洗った。有機層を集めて脱水した(MgSO<sub>4</sub>)。水性層をEtOAc(75ml)で再抽出し、最初のものと同量合わせた。未精製生成物(800mg)を濃い(5%)NH<sub>4</sub>OHを含有する93/7のEtOAc/iPrOHフラッシュLCで精製した。

#### 【0188】実施例15

N'-(2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル)-3(S)-[3(S)-[N-(2-キノイルカルボニル-(L)-バリニル)]-3(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-[4-(2-(4-モルホリニル)エトキシ)-フェニルメチル]-ピロリジン-2-オンの製造

前の実施例の生成物(0.130g、0.161ミリモル)をEtOH 5mlに溶解し、次に10%Pd/C(100mg)を加えた。フラスコを家庭用バキュームで脱気し、そこにH<sub>2</sub>を充填した(風船)。この過程を3回繰り返した。14時間後、触媒を濾別し、溶媒をロータリーエボレータで除去した。残渣をトルエン(2

×4ml)で共沸させ、得られたアミンをDMF(5ml)に溶解した。この溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.034mg)、EDC(0.049g)及びキナリジン酸(0.035g)を加えた。溶液を0℃に冷却し、Et<sub>3</sub>N(0.025ml)をシリンジを介して加えた。溶液を徐々に室温に温めながら攪拌した。14時間後、DMFを除去し、残渣をEtOAc(40ml)に溶解した。この有機層をH<sub>2</sub>O(20ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20ml)及び飽和NaCl(20ml)で洗った。有機層を集め、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。水性層をEtOAc 70mlで再度抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。生成物は、濃いNH<sub>4</sub>OH(5%)を含有する95/5のEtOAc/MeOHでのフラッシュLCでジアステレオマー混合物として単離した。

#### 【0189】実施例16

N'-[2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル]-3(S)-[3(S)-[N-(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル)-L-バリニル]アミノ]-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン、化合物Fの製造

ステップ1: N'-[2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル]-3(S)-[3(S)-[1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ]-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン

実施例10のステップ2のように製造した(3R, 5S, 1'S)-3-エタナール-フェニルメチル-5-(1-((1,1'-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル-エチル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン(4.6g、10.6ミリモル); 2(S)-アミノ-3(R)-メチル-1(R)-シクロペンタノールHCl(2g、13.8ミリモル); 及び活性化した3A分子ふるい(粉末)を攪拌棒を具備した乾燥乾燥した丸底フラスコに入れた。MeOH 60mlを加え、この混合物を0.4時間攪拌した。混合物にNaCNBH<sub>3</sub>(0.8651g、13.8ミリモル)、次に氷酢酸(25滴)を加え、反応物をアルゴン雰囲気下で一晩攪拌した。14時間後、出発物質が残っていないことをHPLCが示した。溶液をセライトパッドで濾過し、濾液を10%クエン酸で処理してpH 2.5-3とした。次に、MeOHをロータリーエボレータで除去し、残渣を等量のCHCl<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>(全量150ml)で希釈し、溶液を1N NaOHで処理してpH 9.5に調整した。層を分離し、水性層をさらに50%のCHCl<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80mlで5回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮すると泡になった(6g)。これを同様な条件

下で製造した別のバッチ(5g)と合わせた。残渣をトルエン(300ml)及びHOBT(0.9g)に溶解し、混合物を70℃で一晩攪拌した。HPLCにより出発物質が検出されなかったため、溶液を濃縮した。残渣を70%EtOAc/ヘキサンでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製すると、所望の生成物が9.69g得られた(出発物質のアルデヒド9.2gに対して85%の収率)。

【0190】ステップ2: N' - [2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル]-3(S)-[3(S)-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]- (L)-バリニル]-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン

上記からの生成物(9.69g, 18.00ミリモル)を80mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、0℃に冷却した。無水エーテルをHClガスで飽和し、得られた溶液150mlをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に加えた。HPLCで出発物質が検出されなくなるまで、2時間、混合物をアルゴン下で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を真空下で脱水した。HCl塩(6.3904g, 13.5ミリモル)、L-BOC-バリン(3.819g, 17.6ミリモル)、EDC(3.374g, 17.6ミリモル)、及びHOBT(2.378g, 17.6ミリモル)をDMF(80ml)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン(3.96ml, 28.4ミリモル)をシリンジを介して加え、濃い懸濁液を別なDMF(15ml)で希釈した。徐々に室温まで温めながら、出発物質が残なくなるまで、アルゴン下で一晩攪拌した。DMFを高真空で濃縮した。得られた黄色の油を150mlの50%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CHCl<sub>3</sub>で希釈し、20mlの10%クエン酸、20mlのH<sub>2</sub>O、20ml飽和NaHCO<sub>3</sub>、及び20ml塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濾過後、濾液を濃縮すると黄色の油が得られ、これを50%EtOAc/ヘキサンを使用してクロマトグラフィーにかけると、所望の生成物7.08g(HCl塩から82.6%の収率)が得られた。融点159~160℃。

【0191】ステップ3: N' - [2(S)-シクロペンチル-1(R)-ヒドロキシ-3(R)-メチル]-3(S)-[3(S)-[(N-(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル)-L-バリニル)アミノ]-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-3(S)-フェニルメチル-ピロリジン-2-オン

上記からの生成物(7.08g, 11ミリモル)を30mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。無水エーテルをHClガスで飽和し、得られた溶液30mlをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に加えた。混合物を5時間攪拌し、出発物質が残存しなくなるまで、さらに飽和

Et<sub>3</sub>O溶液40ml及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>30mlを加えた。溶媒を濃縮し、残渣を真空乾燥した。HCl塩(1.998g, 3.5ミリモル)、4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸0.8653g、4.55ミリモル)、EDC(0.872g, 4.55ミリモル)及びHOBT(0.6143g, 4.55ミリモル)をDMF24mlに溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(1.02ml, 7.35ミリモル)をシリンジを介して滴加した。反応物を徐々に室温まで温め、アルゴン下で一晩攪拌した。14時間後のHPLCでは出発物質は検出されなかった。DMFは真空下で蒸発させた。褐色残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>で希釈し、10%クエン酸30ml、H<sub>2</sub>Oの30ml、飽和NaHCO<sub>3</sub>30ml及び塩水30mlで洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濾過後、濾液を濃縮すると褐色油となった。残渣をMPLC(65%EtOAc/ヘキサン)で1回、フラッシュクロマトグラフィー(70%EtOAc/ヘキサン)で2回精製すると、所望生成物が全量で1.085g得られた(HCl塩からの収率56.2%)；融点118~123℃；部分NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 4.37(m, 1H), 0.986(d, 3H, J=6.78Hz), 0.980(d, 3H, J=6.96Hz), 0.876(d, 3H, J=6.59Hz)。

【0192】C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>についてのC, H, Nの計算値:(707.875): C, 71.27; H, 6.98; N, 5.94。

【0193】測定値: C, 71.04; H, 7.03; N, 6.04。

【0194】微生物が発現したウィルスプロテアーゼの阻害のアッセイ

大腸菌で発現したプロテアーゼとペプチド基質[Val-Ser-Gln-Asn-(ベタナフチル)Ala-Pro-Ile-Val、反応開始時0.5mg/ml]の反応の阻害実験を50mM酢酸ナトリウム(pH5.5)中、30℃で1時間実施した。1.0ulのDMSO中の種々の濃度の阻害剤をペプチド水溶液25ulに加えた。0.133M酢酸ナトリウム(pH5.5)及び0.1%牛血清アルブミンの溶液中の0.33nMプロテアーゼ(0.11ng)を15ul加えて反応を開始した。5%リン酸160ulで反応を停止した。反応生成物をHPLC(VYDAC広孔5cmC-18逆相、アセトニトリル勾配、0.1%リン酸)で分離した。反応阻害の程度を生成物のピークの高さから測定した。独立して合成された生成物のHPLCにより定量基準及び生成物組成の確認を行った。本発明化合物のIC<sub>50</sub>は約0.1nM-100μmの範囲である。最も好ましい化合物(A-H)のIC<sub>50</sub>値は約0.2nM-約10nMである。

【0195】前記明細書は、説明のための実施例と共に、本発明の原理を説明しているが、本発明の実施には有用な変法、適応または変更の全てが以下の請求の範囲



及びその均等物の範囲に含まれるものと理解されよう。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 409/12	2 0 7	8829-4C		
409/14	2 0 7	8829-4C		
C 0 7 F 9/09		Z 7106-4H		
9/572		Z 7106-4H		
<hr/>				
(72)発明者	リンーセン・ジェニー・チエン		(72)発明者	ランドール・ダブリュ・ハンゲイト
	アメリカ合衆国、ペンシルバニア・19086、			アメリカ合衆国、ペンシルバニア・19446、
	ウォーリングスフォード、イースト・ロー			ランスデイル、ランバート・レイン・1925
	ズ・バリー・106		(72)発明者	アラン・ケイ・ゴースユ
				アメリカ合衆国、ペンシルバニア・19446、
				ランスデイル、ジャクソン・ストリート・
				853

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**